

МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА**  
**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2023

## ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	3
Список скорочень.....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	6
Вступ.....	7
Визначення та патофізіологія ЗЗК.....	9
Діагноз.....	10
Ендоскопія та інші методи візуалізації.....	16
Біомаркери.....	20
Лікування.....	20
Нутриційна терапія.....	28
Цитаферез.....	29
Імуносупресори та імунобіопрепарати.....	29
Кортикостероїди.....	30
Імуномодулятори.....	31
Інгібітори кальциневрину.....	33
Уstekіnumаб.....	39
Ведолізумаб.....	42
Тофацитиніб.....	43
Ендоскопічне лікування ХК.....	44
Хірургічне лікування та рак товстої кишки.....	45
Особливі ситуації.....	49
Післямова.....	51
Список літератури.....	53

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

- Харченко Наталія Вячеславівна завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
- Дорофєєв Андрій Едуардович завідувач кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
- Захараш Михайло Петрович професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, президент громадської організації «Асоціація колопроктологів України»;
- Лопух Ігор Ярославович доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
- Нікішаєв Володимир Іванович завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (за згодою);
- Скрипник Ігор Миколайович проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, президент громадської організації «Українська гастроентерологічна асоціація»;
- Степанов Юрій Миронович директор державної установи «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
- Ткач Сергій Михайлович головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
- Фадєєнко Галина Дмитрівна директор державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);
- Хіміон Людмила Вікторівна завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

## Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна      начальник відділу стандартизації медичної допомоги  
Державного підприємства «Державний експертний  
центр Міністерства охорони здоров'я України»,  
заступник голови робочої групи з методологічного  
супроводу;

Шилкіна Олена Олександрівна      заступник начальника відділу стандартизації медичної  
допомоги Державного підприємства «Державний  
експертний центр Міністерства охорони здоров'я  
України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України  
є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### Рецензенти:

Гриднев Олексій Євгенійович      учений секретар, провідний науковий співробітник  
відділу вивчення захворювань органів травлення та їх  
коморбідності з неінфекційними захворюваннями  
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої  
НАМН України», д.м.н., ст.н.с.;

Пойда Олександр Іванович      завідувач кафедри хірургії № 1 Національного  
медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н.,  
професор, заслужений лікар України.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік**

## Список скорочень

АЗА	азатиоприн
АДА	Адаліумаб
АСК	5-аміносаліцилова кислота
6-МП	6-меркаптопурин
БП	базові питання
ВДЗ	Ведоліумаб
ВК	виразковий коліт
ЕБД	ендоскопічна балонна дилатація
ЕГДС	Езофагогастродуоденоскопія
ЗЗК	запальні захворювання кишечника
ІМ	імуномодулятори
КП	ілінічні питання
КЕТК	капсульна ендоскопію тонкого кишечника
КРР	колоректальний рак
КТ	комп'ютерна томографія
КТ-Е	комп'ютерна ентерографія
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МР-Е	магнітно-резонансна ентерографія
МР-ЕК	магнітно-резонансна ентероколонографія
НВК	неспецифічний виразковий коліт
ПМД	питання майбутніх досліджень
НППЗ	нестероїдні протизапальні протиревматичні засоби
НЯ	небажані явища
ПМЛ	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
ПСХ	первинним склерозуючим холангітом
ПШК	підшкірно
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СПК	синдром подразненого кишечника
СРБ	С-реактивний білок
Т2Т	терапія –«Лікування до досягнення мети»
ФНП	фактор некрозу пухлин
УЗД	ультразвукова діагностика
УСТ	устекінумаб
ЦФ	цитаферез
ЦС	циклоспорин
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ХК	хвороба Крона
ХЗЗК	хронічні запальні захворювання кишечника
СDAI	Індекс активності хвороби Крона
СDEIS	ендоскопічний індекс тяжкості ХК

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана Клінічна настанова (КН) є адаптацією для системи охорони здоров'я України Клінічної настанови «**Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. 2020 p.**», що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з запальними захворюваннями кишечника та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

КН розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої Наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. КН «Запальні захворювання кишечника» має на меті надання допомоги лікарю та пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях.

Дана КН містить інформацію стосовно обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів, що спрямовані на запобігання поліпрагмазії та допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## «Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. 2020»

### Анотація

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) – це загальний термін, яким визначають хронічні або ремітуючі/рецидивуючі запальні захворювання кишкового тракту, та до яких відноситься виразковий коліт (ВК) та хвороба Крона (ХК). Починаючи з 1950 року, в Японії збільшується число пацієнтів із ЗЗК. Етіологія ЗЗК залишається неясною; проте, дані останніх досліджень свідчать, що патофізіологія ЗЗК пов'язана з аномаліями у генах схильності до хвороб, екологічними факторами та кишковими бактеріями. Вивчення механізму розвитку ЗЗК сприяло формуванню терапевтичних підходів. ВК та ХК характеризуються гетерогенністю запальних симптомів у різних пацієнтів та у кожної окремої особи з часом.

Оптимальне лікування залежить від розуміння та адаптації лікарями втручань, що ґрунтуються на доказах. У 2020 році сімнадцять експертів щодо ЗЗК із Японського товариства гастроентерології переглянули попередні настанови з ведення ЗЗК, які були опубліковані у 2016 році. Англomовну версію створено та вдосконалено на основі існуючих доповнених японських настанов.

Клінічні питання попередніх настанов були повністю переглянуті та згруповані наступним чином: Базові питання (БП), Клінічні питання (КП) та Питання майбутніх досліджень (ПМД). Загалом настанова включає 69 питань: 39 БП, 15 КП, та 15 ПМД. Якість доказів для кожного КП визначалася шляхом їх оцінки з огляду на підхід Системи класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE), а сила рекомендацій була визначена процедурою Дельфійського консенсусу. Лікарям на місцях надані комплексні актуальні рекомендації щодо показань для проведення діагностики та лікування.

### Вступ

#### 1. Мета переглянутих настанов

Дані практичні настанови призначені для вдосконалення результатів лікування пацієнтів шляхом надання відповідних практичних рекомендацій медичним працівникам та пацієнтам з метою лікування ЗЗК.

#### 2. Базові положення

Відповідно до положень попередньої настанови, основні поняття Системи класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE), яка була використана у багатьох зарубіжних настановах, були об'єднані між собою, наскільки можливо, з метою створення медичного каталогу, що підкреслює сукупність доказів із систематичних оглядів [1].

#### 3. Метод розробки

У ході підготовки настанови ми провели низку очних засідань підготовчої комісії та обговорень в електронній пошті, а також підготували проекти запитань та сформулювали пункти. Клінічні питання (КП) із попередньої настанови були повністю переглянуті та згруповані наступним чином:

а. Базові питання (БП): ті, стосовно яких висновки уже зрозумілі, і ті, стосовно яких у попередніх настановах вже було досягнуто консенсусу.

б. Клінічні питання (КП): питання, що впливають на напрямок лікування, і стосовно яких рекомендації та рівні доказовості можна визначити шляхом ретельного літературного пошуку.

с. Питання майбутніх досліджень (ПМД): питання, стосовно яких рекомендації та рівні доказовості не можуть бути визначеними шляхом поточного ретельного літературного пошуку (доказів не існує).

Ця настанова включає 69 питань: 39 БП, 15 КП, та 15 ПМД. Для кожного питання був створений літературний пошук, а для КП та ПМД пошуковий період охоплював термін з 1983 року до квітня 2019 року для англomовних статей, та з 1983 року до травня 2019 року для статей японською мовою. Японській Асоціації медичних бібліотек було доручено провести літературний пошук у PubMed та Central Journal of Medicine. Щодо КП, було підготовлено та щойно опубліковано три метааналізи. Щодо БП, кожен член комісії власноруч шукав посилання, і не було випущено жодного пошукового періоду. Було підготовлено твердження та коментарі. Загалом якість доказів для кожного КП визначалася шляхом їх оцінки з посиланням на підхід GRADE (Таблиця 1). Сила рекомендації була визначена редакційною комісією методом Дельфі (Таблиця 2). Відповідність формулювань тверджень була оцінена 17-ма членами редакційної комісії, незалежно один від одного. Використовувалася 9-бальна шкала оцінювання (9 = найбільш прийнятно, 1 = найбільш неприйнятно), де середня оцінка 9 або 8 означає сильну рекомендацію, а середня оцінка 7 – слабку рекомендацію. Як наслідок, було отримано консенсусну рекомендацію (середнє значення 7 або вище) для усіх тверджень, проте, в оцінках деяких з них були розбіжності, що вимагало переоцінки для досягнення консенсусу.

**Таблиця 1. Якість доказів**

А. Докази високої Якості	Ми впевнені, що реальний ефект наближається до очікуваного.
В. Докази помірної Якості	Помірна впевненість щодо очікуваного ефекту. Справжній ефект майже близький до очікуваного, але може суттєво відрізнятись.
С. Докази низької Якості	Обмежена впевненість щодо очікуваного ефекту. Реальний ефект може суттєво відрізнятись від очікуваного.
Д. Докази дуже низької якості	Очікуваний ефект значною мірою ненадійний. Реальний ефект, скоріше за все, суттєво відрізнятиметься від очікуваного.

**Таблиця 2. Сила рекомендації**



Клас рекомендації	Критерій (середня оцінка за шкалою Дельфі)	Інтерпретація
1. Сильна Рекомендація	8–9	Рекомендовано застосувати. Не рекомендовано застосувати
2. Слабка Рекомендація	7	Пропонується застосувати не пропонується застосувати

#### 4. Застосування настанов

Ця настанова призначена для підтримки процесу прийняття рішень у клінічній практиці шляхом надання стандартної інформації щодо особливостей ЗЗК, їх діагностики, лікування та подальшого спостереження. Японська гастроентерологічна асоціація та дана Комісія з розробки та експертизи цієї настанови не несуть відповідальності за результати індивідуального лікування. Японське товариство гастроентерології та Комісія з підготовки та експертизи цієї настанови не несуть відповідальності за результати індивідуального лікування. Зміст даної настанови не може бути використано як правова основа для медичних судових розглядів.

#### 5. Структура медичного алгоритму

Наступний медичний алгоритм у даній настанові представлений у блок-схемі (дев'ять рисунків).

Алгоритм максимально спрощений, наскільки це можливо, хоча терапія ЗЗК може ускладнитись там, де способи лікування залежать від стадії захворювання.

### Визначення та патофізіологія ЗЗК

#### БП 1. Що таке ЗЗК?

##### Твердження

- ЗЗК – це загальний термін, яким визначають хронічні або ремітуючі/рецидивуючі запальні захворювання кишкового тракту, та до яких відноситься виразковий коліт (ВК) та хвороба Крона (ХК).

- ВК – це дифузне, неспецифічне імунне запалення неясного походження, яке пошкоджує слизову оболонку товстої кишки, зазвичай починаючи з прямої кишки, що часто призводить до утворення ерозій та виразок.

- ХК – це хронічне запальне захворювання неясної етіології, що характеризується трансмуральним сегментарним розповсюдженням на любий відділ ШКТ (від порожнини рота до прямої кишки), багатошаровим гранулематозним запаленням і фістулами.

Ці твердження та додаткова інформація зроблені з посиланням на [2, 3]

### Додаткова інформація

Випадки ентеритів, які не можна диференціювати як ВК чи ХК, називаються наступним чином:

(1) ЗЗК некласифіковане (ЗЗКН): цей термін використовується для пацієнтів, від яких не отримано хірургічного зразка (тобто які не були прооперовані) та діагноз яких важко встановити, попри поєднання клінічних, ендоскопічних та гістологічних даних.

(2) Невизначений коліт: як правило, хірургічний зразок використовується для діагностики неуточненого коліту, який має ознаки як ВК, так і ХК.

### БП 2. Епідеміологія ЗЗК в Японії.

#### Твердження

- Число пацієнтів із ЗЗК оцінюється у понад 220 000 із ВК та понад 70 000 із ХК, згідно з поточною кількістю виданих медичних довідок.

- ВК та ХК виникають у відносно молодому віці, з високою частотою у пізньому підлітковому віці й до 30 років.

Ці твердження зроблені з посиланням на [4, 5]

### БП 3. Які фактори сприяють розвитку та загостренню ЗЗК?

#### Твердження

- Повідомляється, що множинні фактори пов'язані з розвитком ВК та ХК.

- Хоча причина ВК/ХК невідома, повідомлялося щодо їх зв'язку з певними харчовими факторами

- Повідомлялося, що куріння та апендектомія захищають від ВК.

- Повідомлялося, що поточний статус курця є фактором ризику розвитку ХК.

- Оральні контрацептиви та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗ), як повідомлялося, пов'язані з розвитком ЗЗК.

- Патогенез ЗЗК пов'язаний з дисбактеріозом.

Ці твердження зроблені з посиланням на наступну інформацію та документи [6-15]

### Діагноз

### БП 4. Діагностика ЗЗК

#### Твердження

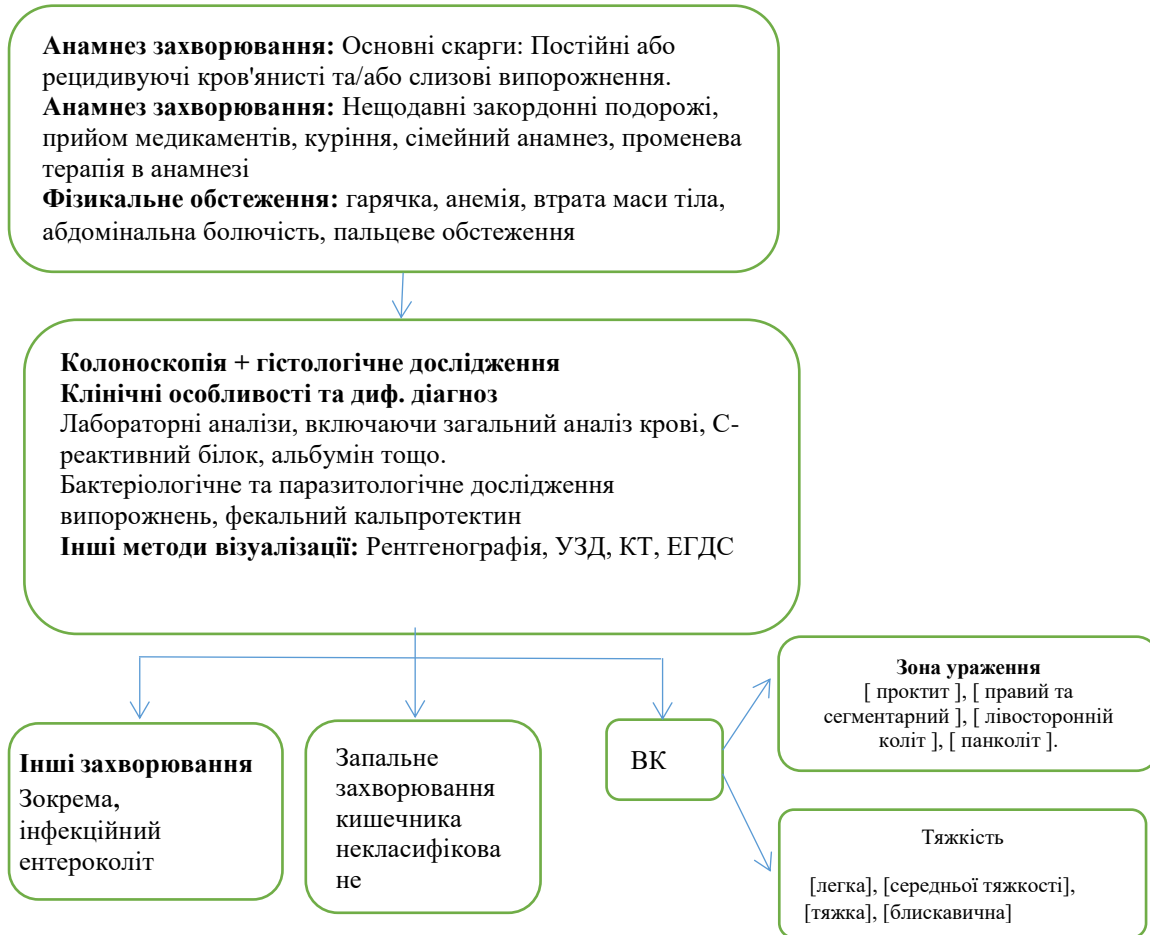
- Діагноз ЗЗК встановлюється на основі підозри, що базується на результатах збору анамнезу, скарг, наявності характерних ознак ЗЗК при фізикальному огляді, а також типових для ЗЗК результатів ендоскопічних та інших візуалізаційних обстежень.

- Персистуюча або рецидивуюча діарея з кров'ю, болем у животі та частими випорожненнями повинні викликати підозру на ЗЗК, особливо у молодих пацієнтів.

- Проблемою у диференціації ЗЗК являються інфекційні ентерити.

- Хронічний абдомінальний біль, діарея, кров у випорожненнях, втрата маси тіла, гарячка та ураження в анальній області повинні викликати підозру на ЗЗК, особливо у випадку молодих пацієнтів.

Ці твердження зроблені за посиланням(2, 3). Будь ласка, див. Рис.1 та 2



**Рис. 1** Діагностичний підхід до ВК. Активний лівобічний коліт від легкого до помірного ступеня (не поширюється за межі сигмовидної кишки) за типом проктиту.

## БП 5. Які діагностичні критерії ЗЗК

### Твердження

- Діагноз ЗЗК ставиться відповідно до діагностичних критеріїв Міністерства охорони здоров'я, праці та добробуту «Дослідження тяжковиліковних запальних захворювань кишечника». Це твердження зроблено з посиланням на [16]. Будь ласка, див. Таб. 3 та 4.

**Таблиця 3.** Діагностичні критерії для виразкового коліту [16]

<b>Діагностичні критерії для виразкового коліту</b>
<i>А. Клінічні прояви: постійні або рецидивуючі слизові або кров'янисті випорожнення, або їх наявність в анамнезі</i>
<p><i>В. Результати лабораторних досліджень</i></p> <p>1. Ендоскопічне обстеження</p> <p>а) Слизова оболонка дифузно уражена, ангіогенез зник, а слизова оболонка груба або зерниста. в) Присутні множинні ерозії, виразки або псевдополіпоз. с) В основному, ураження розповсюджене і на пряму кишку.</p> <p>2. Барієва клізма</p> <p>а) Дифузні зміни на поверхні слизової оболонки у вигляді великих або дрібних гранул і б) Множинні ерозії, виразки або псевдополіпи. Інші ознаки включають зменшення гаустр (симптом «свинцевої труби»), звуження і вкорочення кишечника.</p>
<i>С. Гістопатологічні ознаки: В активній фазі є дифузна запальна клітинна інфільтрація усіх шарів слизової оболонки, абсцеси у криптах та високий ступінь руйнування келихоподібних клітин. Усі ці ознаки є неспецифічними та повинні розглядатися в сукупності. Під час ремісії залишаються структурні зміни залози (звивистість або розгалуженість) та їх атрофія. Зазначені зміни, зазвичай, спостерігаються безперервно від прямої кишки до ротової порожнини.</i>

### Підтверджений діагноз ВК

- (1) Додатково до пункту А виконано 1 або 2 підпункти з пунктів В і С;
- (2) Підпункти 1 або 2 з пунктів В і С більше одного разу;
- (3) Пацієнти з макроскопічними та гістологічними даними, отриманими при резекції або розтині, які характеризують захворювання.

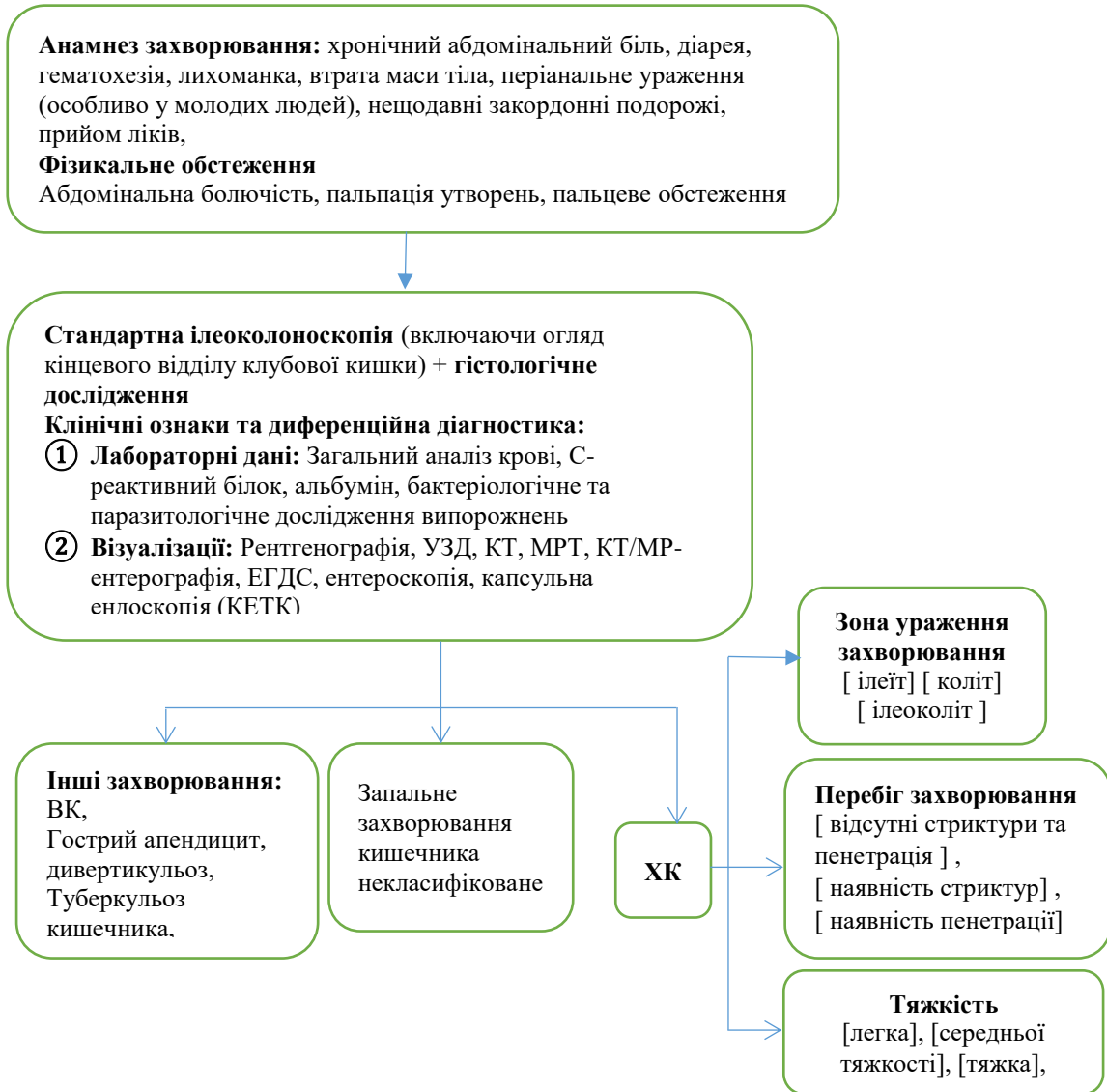


Рис.2 Діагностичний підхід у випадку хвороби Крона

Таблиця 4: Діагностичні критерії хвороби Крона (посилання 16)

Діагностичні критерії хвороби Крона
<p><i>Головні ознаки</i></p> <p>А. Поздовжня виразка (якщо в тонкій кишці, то частіше у брижовому відділі)</p> <p>В. Симптом «бруківки»</p> <p>С. Некавернозна епітеліоїдно-клітинна гранульома: послідовне розділення гістологічних зразків покращує діагностичний результат. Діагноз повинен поставити патологоанатом, що орієнтується в особливостях шлунково-кишкового тракту.</p>
<p><i>Вторинні ознаки</i></p> <p>а. Обширні виразки у шлунково-кишковому тракті від неправильної до круглої форми або афти: обширні пошкодження ШКТ означають, що ураження анатомічно поширюється більше, ніж на один орган, тобто на верхні відділи ШКТ (стравохід, шлунок, дванадцятипалу кишку), тонкку і</p>

## Діагностичні критерії хвороби Крона

товсту кишку. Як правило, ураження поздовжні, але можуть бути й іншими. Захворювання повинно тривати не менше, ніж 3 місяці. При капсульній ендоскопії можуть бути виявлені множинні кільця у складках Керкрінга дванадцятипалої та тонкої кишки. Необхідно виключити туберкульоз кишечника, хворобу Бехчета, просту виразку, виразку внаслідок використання нестероїдних протизапальних препаратів та інфекційний ентерит

б. Характерні аноректальні ураження: анальні тріщини, виразки з кавітацією, геморой, перианальні абсцеси, набряклість крипт, тощо. Ми рекомендуємо лікарям звертатися до лікаря проктолога з досвідом лікування хвороби Крона, а також використовувати Атлас аноректальних уражень при хворобі Крона для підтвердження діагнозу

в. Характерні ураження шлунку та дванадцятипалої кишки: вигляд схожий на бамбук, заглиблення, що схожі на виїмки. Діагноз має ставити фахівцем з хвороби Крона

### *Підтверджений діагноз хвороби Крона*

1. Пацієнти з основними ознаками А або В. Якщо наявна тільки поздовжня виразка, треба виключити ішемічну хворобу кишечника або ВК. Якщо наявний тільки симптом «бруківки», треба виключити ішемічну хворобу кишечника та КРР 4 типу.

2. Пацієнт мусить мати головну ознаку С та вторинні ознаки а або в

3. Пацієнти з усіма вторинними ознаками (а, в та с)

Примітка 1: Некласифіковане ЗЗК може розвинути більш характерні ознаки одного з цих захворювань при подальшому спостереженні

## БП 6. Фази, класифікація та ступені тяжкості ВК?

### Твердження

- Виділяють дві фази ВК: активну фазу, коли симптоми наявні, і фазу ремісії, коли симптоми зникають.
- ВК можна розподілити на три типи, залежно від зони ураження: «проктит», «лівосторонній коліт» (до селезінкового вигину) та «тотальний коліт».
- Тяжкість ВК класифікується як «легка», «середньої тяжкості» або «тяжка» на основі клінічних симптомів, ознак та аналізів крові (Таблиця 5).
- В залежності від клінічного перебігу ВК класифікується, як рецидивуюче-ремітуючий, хронічний персистуючий, гострий фульмінантний або перший напад.

Ці твердження та додаткова інформація зроблені з посиланням на [16-20]. Будь ласка, див. Таблицю 5.

### Таблиця 5. Класифікація ВК за тяжкістю [16]

	Тяжка	Середньої тяжкості	Легка	
(1) Випорожнення кишечника	$\geq 6$	Симптоми поміж легкою та середньою тяжкістю	$\leq 4$	(1) Випорожнення Кишечника
(2) Кров у випорожненнях	(+++)		(+)~(-)	(2) Кров у випорожненнях
(3) Гарячка	$\geq 37,5$ С		Відсутні	(3) Гарячка
(4) Пульс	$\geq 90$ уд/хв		Норма	(4) Пульс
(5) Анемія	Hb $\leq 10$ г/дл		Відсутні	(5) Анемія
(6) ШОЕ	$\geq 30$ мм/год		Норма	(6) ШОЕ
або СРБ	$\geq 3,0$ мг/дл		Норма	або СРБ

Пацієнти класифікуються як тяжкі, якщо у них наявні обидва пункти (1) і (2), а також хоча б один з пунктів (3) або (4).

Якщо виявляються 4 або більше з 6 ознак, пацієнти з надзвичайно тяжкими симптомами класифікуються, як з фульмінантною формою, і далі розподіляються на гострий фульмінантний або рецидивуючий фульмінантний тип. Діагностичні критерії фульмінантного коліту: усі перераховані нижче:

- (1) Відповідають критеріям тяжких випадків;
  - (2) Діарея з кров'ю 15 або більше разів на день безперервно;
  - (3) Постійна висока температура  $\geq 38,0$  С;
  - (4) Кількість лейкоцитів  $\geq 10\,000$ /мм<sup>3</sup>;
  - (5) Інтенсивний абдомінальний біль;
- ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРБ – С-реактивний білок

### Додаткова інформація

Часткова шкала Мейо – це чотирибальна шкала, яка враховує частоту дефекації, ректальну кровотечу та загальну оцінку лікарем стану пацієнта. Оцінка 0–1 бал вказує на ремісію, 2–4 бали – на легку форму захворювання, 5–7 балів – на форму середньої тяжкості, а 8 і більше – на тяжку форму (Таблиця 6).

**Таблиця 6:** Частковий показник за шкалою Мейо [19]

Пункти шкали Мейо	Клінічна оцінка
Частота випорожнень.	0 = норма 1 = на 1–2 випорожнень на день більше норми 2 = на 3–4 випорожнень на день більше норми 3 = на >4 випорожнень на день більше норми
Ректальна кровотеча <sup>a</sup>	0 = Відсутня

Пункти шкали Мейо	Клінічна оцінка
	1 = видима кров у випорожненнях менш ніж у половині випадків 2 = видима кров у випорожненнях у половині або більше випадків 3 = одна лише кров
Оцінка активності хвороби лікарем	0 = норма 1 = легка 2 = помірної тяжкості 3 = тяжка

а Для отримання 3 балів за наявність кровотечі у пацієнтів повинно бути щонайменше 50% випорожнень, що супроводжувалися видимою кров'ю, і щонайменше одне випорожнення з однією лише кров'ю.

## БП 7. Локалізація, класифікація та ступені тяжкості ХК?

### Твердження

- Найчастіша локалізація уражень при ХК — в тонкому і товстому кишечнику (особливо в клубовій кишці) та перианальній ділянці, і класифікуються як «клубовий тип» (ураження тонкої кишки -ілеїт), «товстокишковий тип» (коліт) та «клубово-товстокишковий тип» (ілеоколіт).

- Перебіг ХК пропонується класифікувати трьома способами: відсутні стриктури та пенетрація; наявність стриктур; наявність пенетрації (Таб. 7).

- У якості маркерів активності ХК запропоновано індекс активності хвороби Крона (СДАІ) (Таблиця 8), індекс Міжнародної організації з вивчення запальних захворювань кишечника (IOIBD) та індекс Харві-Бредшоу. Тим не менш, вони не знайшли широкого застосування в загальній практиці.

Ці заяви зроблені з посиланням на [16, 21–24]. Будь ласка, зверніться до таблиць 7 і 8.

### Ендоскопія та інші методи візуалізації

## БП 8. Яка роль ендоскопії в діагностиці та лікуванні ВК?

### Твердження

- Колоноскопія необхідна для підтвердження діагнозу, якщо ВК підозрюють на підставі клінічних даних.

- Для підтвердження діагнозу ВК використовується колоноскопія і для оцінки тяжкості захворювання визначається ефективність лікування та проведення спостереження для попередження канцерогенезу.

Ці заяви зроблені з посиланням на [2,16,19,25–33].

### Таблиця 7: Монреальська класифікація ХК [21]



Клінічні фактори	
Вік під час діагностики	A1: до 16 років A2: від 17 до 40 років A3: понад 40 років
Локалізація захворювання	L1: ілеїт L2: коліт L3: ілеоколіт L4: ізольоване захворювання верхніх відділів ШКТ
Перебіг захворювання	B1: відсутні стриктури та пенетрація B2: наявність стриктур B3: наявність пенетрації «р»: модифікатор для періанальних захворювань

L4 – це модифікатор, який можна додавати до L1-3, коли є супутнє ураження верхніх відділів ШКТТ. «р» додається до B1-3, коли є супутнє ураження періанальної ділянки.

### **БП 9. Які неендоскопічні, неінвазивні тести використовуються для діагностики ВК?**

#### **Твердження**

- Неінвазивна УЗД черевної порожнини, КТ та МРТ використовуються для оцінки активності захворювання та підтвердження ускладнень до та після лікування. Це твердження зроблено з посиланням на [\[16,26,34-38\]](#).

### **БП 10. Яка роль ендоскопії в діагностиці та лікуванні ХК?**

#### **Твердження**

- Якщо підозрюється ХК, слід провести ендоскопію нижніх відділів ШКТ (включно з оглядом дистального відділу клубової кишки) та гістопатологічне дослідження з біопсією.
- Рекомендується провести ендоскопію верхніх відділів ШКТ (капсульна, одно-, двобалонна ентероскопія), особливо якщо діагноз не може бути підтверджений ендоскопією нижніх відділів ШКТ, або якщо пацієнт скаржиться на симптоми уражень верхніх відділів ШКТ.
- Ендоскопія проводиться, якщо необхідно підтвердити діагноз ХК та оцінити тяжкість захворювання, визначити ефективність лікування, а також для наглядового контролю щодо канцерогенезу.
- Балонно-асистована ентероскопія або КЕТК можуть бути корисними для детального обстеження та подальшого спостереження за ураженнями тонкої кишки при ХК.

Ці твердження зроблені з посиланням на [\[16, 25, 39-49\]](#).

## КП 1. Чи корисна КЕТК для оцінки активності захворювання тонкої кишки при ХК?

### Рекомендація

- Як і КТ-ентерографія (КТ-Е) та МР-ентерографія (МР-Е), КЕТК корисна для оцінки активності захворювання тонкої кишки або післяопераційного рецидиву у пацієнтів з ХК для підтвердження прохідності кишечника. [Сильна рекомендація, докази помірної якості]

**Таблиця 8: Класифікація ХК за ступенем тяжкості [16, 23]**

	СДАІ	Ускладнення	Запалення	Відповідь на Лікування
Легка	150–220	Відсутні	Незначно посилене	
Середньої тяжкості	220–450	Відсутність клінічно значущих ускладнень (напр., непрохідність кишечника).	Значно посилене	Не реагує на легкі методи лікування
Тяжка	450<	Серйозне ускладнення (напр., непрохідність кишечника, формування абсцесу)	Надзвичайно посилене	Стійке

### Коментарі

У метааналізі, де порівнювалась результативність діагностики активних уражень тонкої кишки [50], повідомлялося, що КЕТК демонструє кращу результативність діагностики у порівнянні з ендоскопічним дослідженням тонкої кишки. Результативність не відрізнялася в порівнянні з КТ-Е або МР-Е. У перехресних дослідженнях, де порівнювалась результативність між КЕТК та МР-Е [51, 52], повідомлялося, що КЕТК демонструє кращу результативність діагностики, особливо у верхній частині тонкого кишечника [52]. Проте, результати слід інтерпретувати обережно, оскільки види й тяжкість виявлених за допомогою КЕТК уражень тонкої кишки відрізняються від тих, що зафіксовані у перехресних дослідженнях. Інший метааналіз продемонстрував, що КЕТК, МР-Е та УЗД показали хороші діагностичні результати щодо рецидиву у пацієнтів з ХК, які перенесли ілеоцекальну резекцію в зоні анастомозу [53]; проте розбіжності у трактуванні поняття післяопераційного рецидиву в дослідженнях могли спричинити селективне упередження.

Діагностична чутливість КЕТК при ХК складає від 20 до 86% при підозрі на ХК [54]. Така різниця може бути пов'язана з тим, що діагноз ХК не може бути підтверджений лише результатами КЕТК, а також з тим, що в різних дослідженнях трактування поняття ураження тонкої кишки було різним. Нещодавно були визначені КЕТК ознаки, які можуть бути корисними для розпізнавання ХК [49]. Для діагностики ХК необхідно оцінювати отримані завдяки КЕТК результати на основі конкретних КЕТК ознак. У іншому дослідженні зроблено висновок, що КЕТК не рекомендується

проводити пацієнтам з негативними результатами КТ-Е або ентероклізису з огляду на рентабельність [55]. Зв'язок КЕТК ознак з клінічною активністю захворювання та біомаркерами слабо досліджений. Перехресне дослідження показало позитивний зв'язок [56], тоді як інше когортне дослідження не виявило кореляції між вираженістю КЕТК ознак та рівнями біомаркерів (СРБ, ШОЕ, фекальний кальпротектин). Ризик затримки капсули є високим як при підтвердженій ХК (5–13%), так і у випадку підозри на ХК (4–13%), проте цей ризик можна мінімізувати, якщо заздалегідь застосувати прохідну капсулу (ПК). Хоча і рекомендується визначати прохідність тонкої кишки за допомогою ПК, ми повинні враховувати вірогідність здавлювання нею кишкового просвіту.

## **БП 11. Які ще методи візуалізації окрім ендоскопії використовуються для діагностики ХК?**

### **Твердження**

- Радіографічні та інші методи візуалізації використовуються з метою формування стратегії лікування, а також для визначення обсягу, тяжкості та ускладнень захворювання.

- УЗД, КТ та МРТ, в основному, використовуються для оцінки активності захворювання пацієнта до та після лікування, а також для перевірки на наявність ускладнень.

Ці твердження зроблені з посиланням на [16,26,35,37,47,57-64].

## **КП 2. Чи корисна МРТ для оцінки активності ХК?**

### **Рекомендація**

- Використання МР-Е або магнітно-резонансної ентероколонографії (МР-ЕК) рекомендується для контролю активності кишкових захворювань, оцінки заживлення слизової оболонки та екстралюмінальних захворювань, а також для оцінки відповіді на лікування. **[Сильна рекомендація, докази помірної якості]**

### **Коментарі**

МР-Е та МР-ЕК корисні для оцінки уражень тонкої кишки, які складно візуалізувати за допомогою ендоскопії. МР-Е та МР-ЕК здатні з високим ступенем точності виявляти ураження в тонкій і товстій кишці, корисні для діагностики, контролю активності захворювання та оцінки відповіді на терапію при ХК [65]. Оцінюються наявність набряку, потовщення стінки більше ніж на 3 мм, посилення контрастності, стенозу та нориці [66]. Метааналіз методів МР-Е та МР-ЕК показав їх чутливість >80% та специфічність >90% для виявлення запальних процесів, а також чутливість >90% та специфічність >95% для виявлення пошкоджень кишечника, таких як абсцеси та нориці [67].

Для оцінки активності захворювання було розроблено кілька шкал, найбільш валідною з яких є магнітно-резонансний індекс активності (MaRIA) [68]. У проспективному дослідженні MaRIA добре корелює з ендоскопічним індексом тяжкості ХК (CDEIS) як до, так і після лікування, виявляючи ендоскопічне заживлення слизової оболонки з чутливістю 85% і специфічністю 78% [69]. Крім того, модифікована MaRIA добре корелював з простою ендоскопічною оцінкою хвороби

Крона (SES-CD), а чутливість 87% і специфічність 86% були зареєстровані при заживленні слизової оболонки [70]. В останні роки було розроблено кілька простіших шкал, які демонструють високу кореляцію між ендоскопією та MaRIA [71,72]. Наявність активності захворювання при проведенні МР-Е достовірно корелює з рецидивом, в тому числі післяопераційним, а також із хірургічним втручанням [73,74]. Для контролю захворювання рекомендуються такі методи, як МР-Е/МР-ЕК та УЗД кишечника, особливо у випадках, коли потрібні повторні обстеження, у пацієнтів віком до 35 років, і де необхідно звести до мінімуму радіоактивне опромінення [75]. У випадку застосування МР-Е/МР-ЕК виникають труднощі із доступністю та професійною підготовкою, тому було підготовлено консенсусну рекомендацію щодо процедури проведення, послідовності візуалізації та інтерпретацій [76].

### **Біомаркери**

**БП 12. Чи корисний аналіз на фекальний кальпротектин при диференційній діагностиці ЗЗК?**

#### **Твердження**

- Аналіз на фекальний кальпротектин корисний для диференційної діагностики органічних захворювань кишечника, таких як ЗЗК, і функціональних захворювань кишечника, таких як синдром подразненого кишечника (СПК).

Це твердження зроблено з посиланням на [65, 77,78,79].

**БП 13. Чи корисний аналіз на фекальний кальпротектин та фекальні імунохімічні тести (ФІТ) для оцінки активності захворювання у пацієнтів з ВК в стадії ремісії?**

#### **Твердження**

- Аналіз на фекальний кальпротектин та ФІТ (концентрація гемоглобіну в калі, що вимірюється за допомогою антитіл до людського гемоглобіну) корисні для оцінювання активності захворювання у пацієнтів з ВК в стадії ремісії.

Це твердження зроблено з посиланням на [80-84].

### **Лікування**

**БП 14. Що таке «Лікування до досягнення мети» (Т2Т) у лікуванні ЗЗК?**

#### **Твердження**

- Концепція «Т2Т» полягає в тому, що лікарі та пацієнти обговорюють цілі лікування та, використовуючи комплексний індекс активності, корегують тактику лікування через певні проміжки часу для досягнення ранньої клінічної ремісії або зниження активності захворювання.

- Щоб визначити, чи сприяють цілі у лікуванні ВК та ХК покращенню якості життя пацієнтів, необхідні проспективні обсерваційні дослідження, запропоновані Програмою вибору терапевтичних мішеней при ЗЗК (STRIDE).

Ці твердження та додаткова інформація зроблені з посиланням на [30, 31, 85-90].

#### **Додаткова інформація**

Програма STRIDE впроваджена у Міжнародній організації з вивчення ЗЗК (МОВЗЗК) [87]. Метою цієї програми є використання доказового підґрунтя для визначення терапевтичних мішеней, які були б корисними при впровадженні Т2Т-терапії до клінічної практики. Результати програми STRIDE є наступними: (1) Т2Т при ВК спрямована на зникнення ректальної кровотечі, зменшення діареї, покращення дефекації (зменшення частоти) та поліпшення результатів ендоскопії (оцінка за шкалою Мейо 0–1), із гістологічною ремісією, як додатковою метою. Т2Т при ХК спрямована на зменшення болю в животі та діареї, покращення дефекації (зменшення частоти) та результатів ілео- та колоноскопії, або покращення результатів діагностики запалення на поперечних зрізах (КТ/МРТ/УЗД) у пацієнтів, ураження у яких не можна оцінити за допомогою ендоскопії від нижнього до термінального відділу клубової кишки. Рівні калпротектину можуть служити додатковими мішенями

### Сучасна стратегія лікування ЗЗК

- Лікувальна медикаментозна терапія для пацієнтів з ЗЗК.
- Наразі цілями лікування є рання індукція ремісії та довготривале її підтримання з метою запобігання рецидиву.
- У період активної фази хвороби необхідно точно діагностувати загальний стан пацієнта та ступінь тяжкості захворювання, після чого розпочати лікування на основі рекомендацій, запропонованих у рамках гранту Міністерства охорони здоров'я, праці та добробуту на наукові дослідження важковиліковних захворювань «Дослідження важковиліковних ЗЗК».
- У тяжких випадках хірургічне втручання завжди розглядається як варіант лікування, а медикаментозне лікування повинно проводитися при постійному обговоренні з проктологом-хірургом (див. Рис. 3,4,5,6,7,8 та 9).

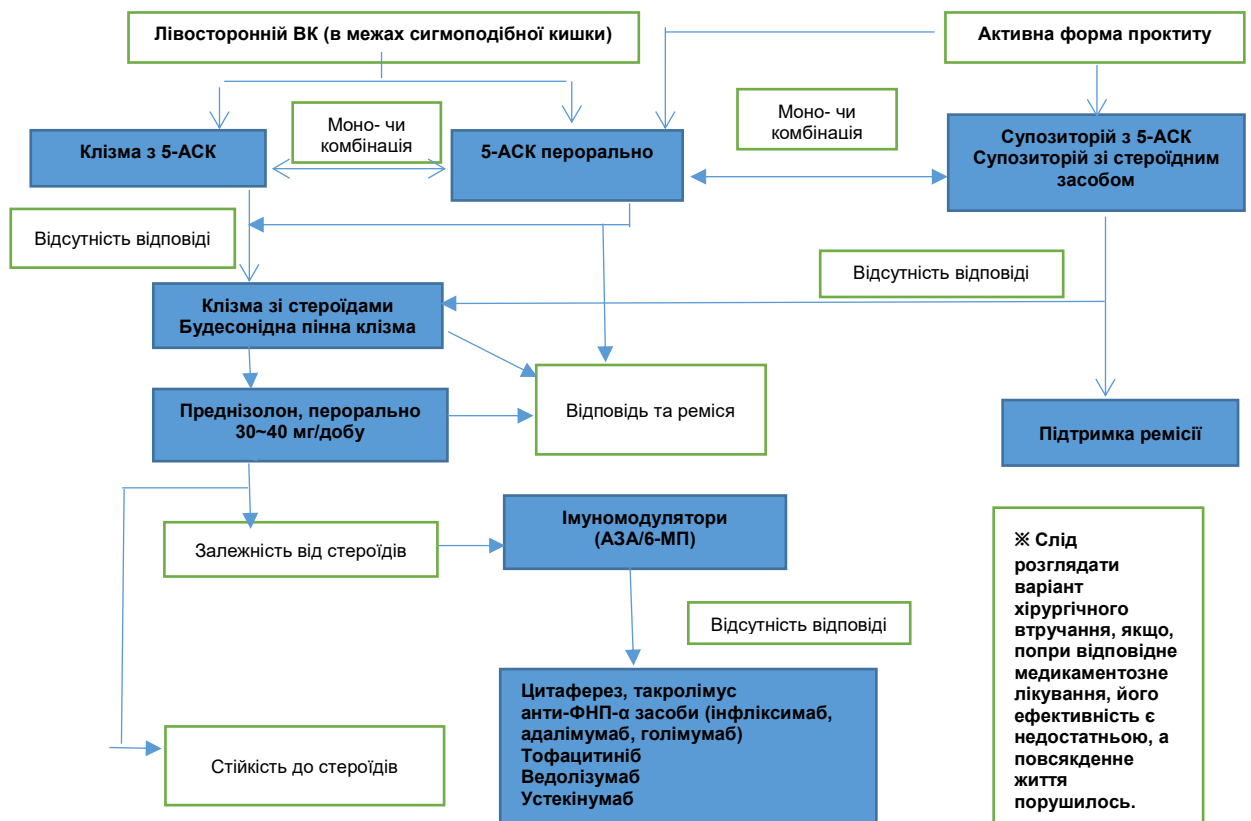


Рис. 3 Терапія індукції ремісії при ВК

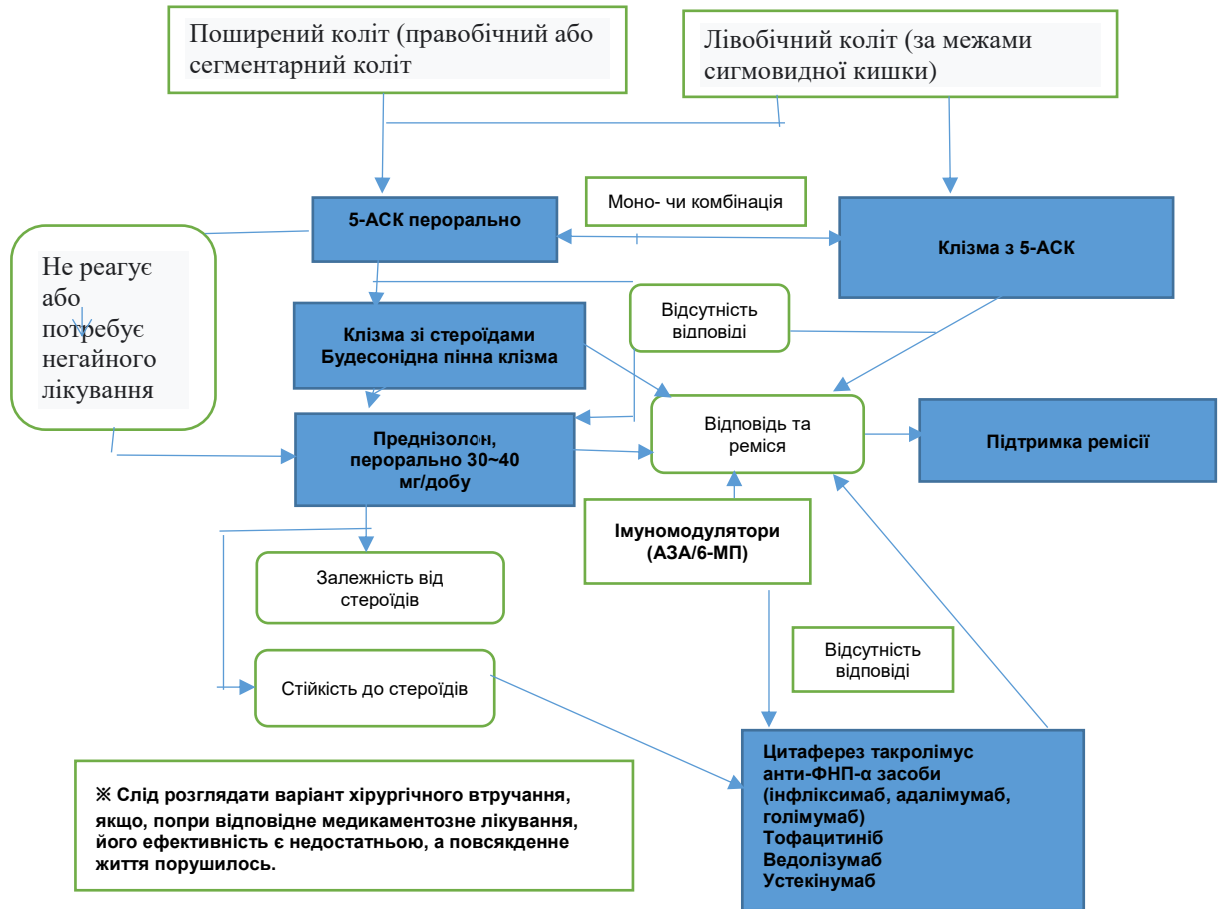


Рис. 4 Індукційна терапія ремісії в активній стадії тотального коліту від легкого до середнього ступеня тяжкості, правобічного або регіонального коліту, для лівобічного типу (за межами сигмовидної кишки) виразкового коліту.

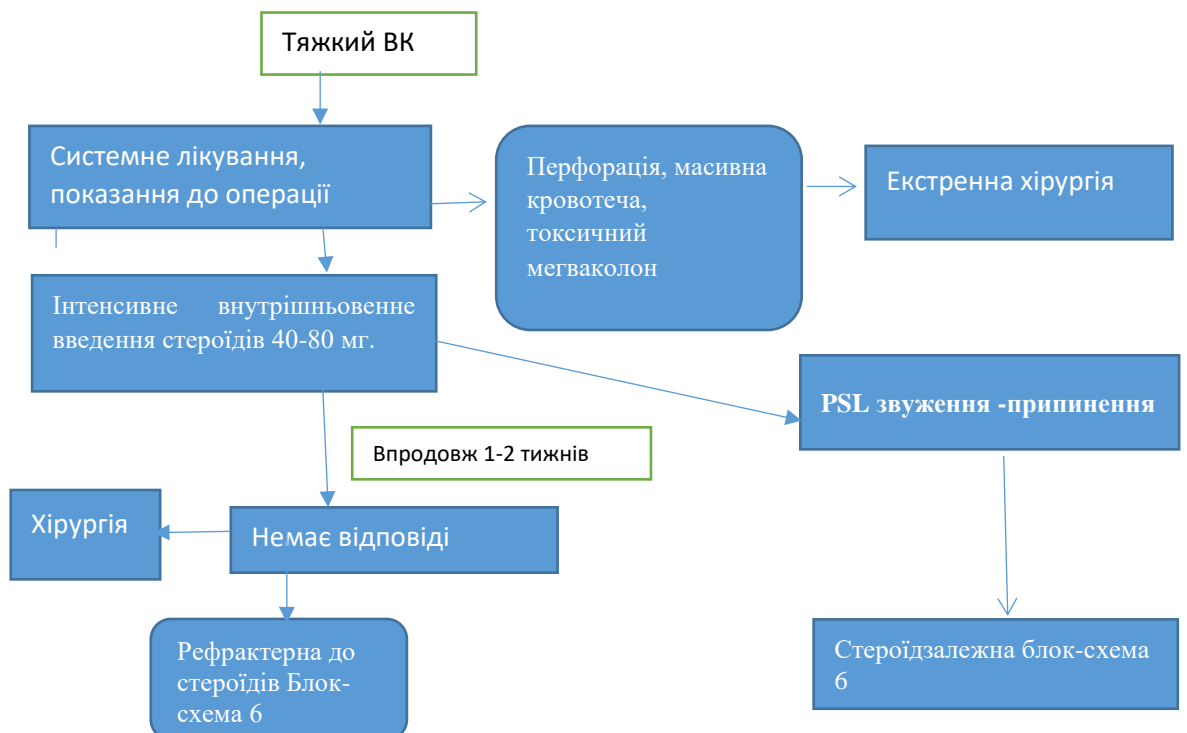


Рис. 5. Лікування тяжкого виразкового коліту

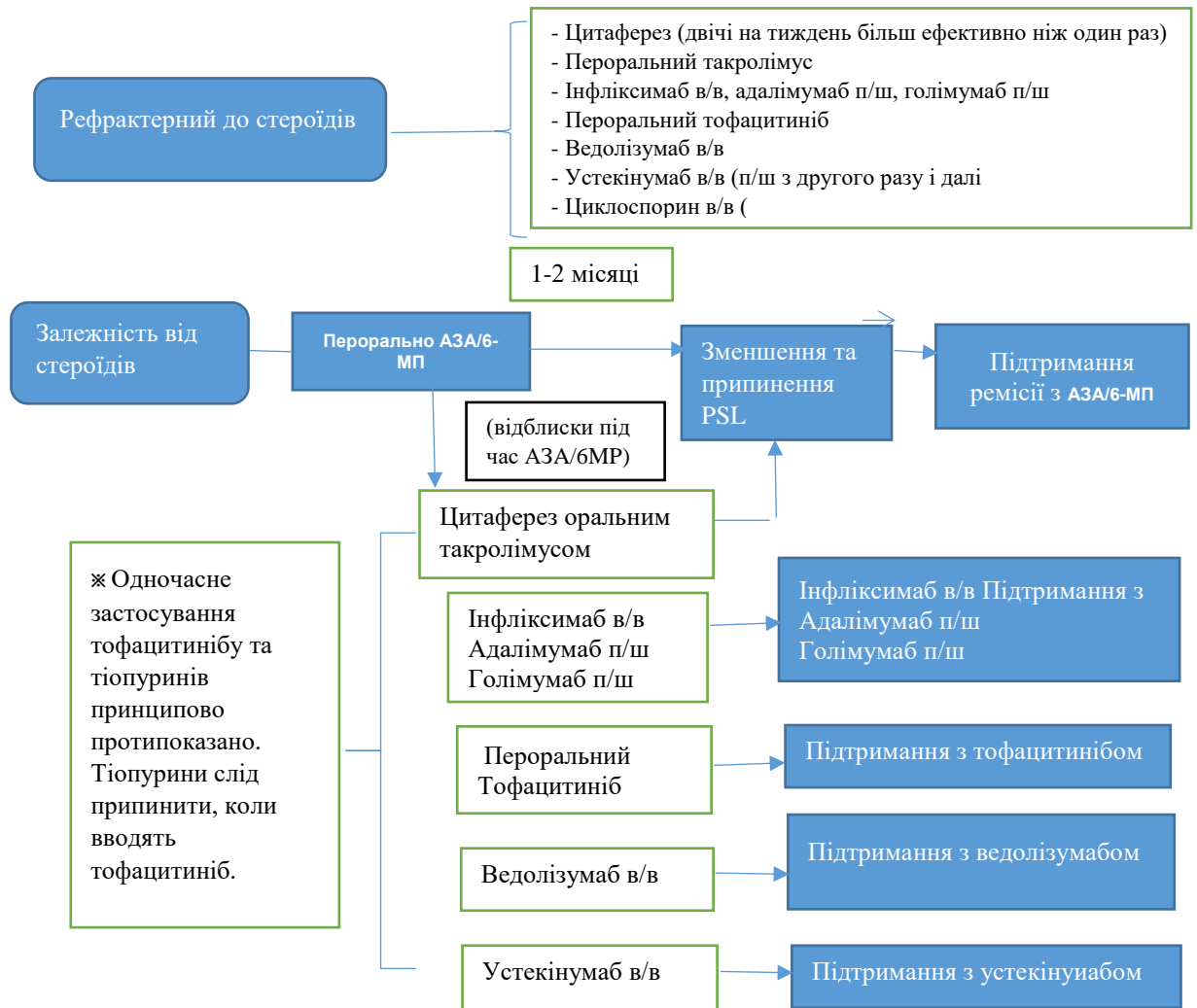


Рис. 6. Лікування рефрактерних випадків ВК (включаючи підтримуючу терапію)

### 5-аміносаліцилова кислота

#### БП 15. Які переваги та застереження у разі використання препаратів 5-АСК для лікування ЗЗК?

##### Твердження

- 5-АСК ефективно індукує ремісію у випадку активної форми ВК та запобігає його рецидиву у стадії ремісії.

- Ефект 5-АСК при ХК загалом нижчий, ніж при ВК, і, хоча 5-АСК має пригнічувальну дію на активну ХК, не доведено, що препарат ефективний для підтримання ремісії.

- Необхідно пам'ятати, що існують випадки непереносимості 5-АСК.

Ці твердження та додаткова інформація зроблені з посиланням на [91-104].

##### Додаткова інформація



Хоча препарати 5-АСК мають відносно мало побічних ефектів, вони можуть викликати біль у животі, гарячку, біль у суглобах та кров'янисті випорожнення, через що може скластись враження, ніби погіршується перебіг ЗЗК. Saito et al. повідомляли, що тест медикаментозної стимуляції лімфоцитів (DLST) має низьку чутливість, але високу специфічність для діагностики алергії до 5-АСК [103]. Таким чином, окрім алергії на 5-АСК, спостерігаються випадки непереносимості 5-АСК без позитивного результату DLST. Непереносимість (алергію) 5-АСК слід запідозрити при нетиповому клінічному перебігу після початку застосування 5-АСК.

**БП 16. Чи корисні пероральні та місцеві препарати 5-АСК для індукції ремісії при активному ВК легкого та середнього ступеня тяжкості?**

**Твердження**

- Пероральні та місцеві засоби 5-АСК корисні для індукції ремісії при активному ВК легкого та середнього ступеня тяжкості.
  - Комбінація препаратів 5-АСК для перорального та парентерального застосування корисна у випадку, коли потрібен більш потужний лікувальний ефект при активному дистальному ВК легкого та середнього ступеня тяжкості.
- Ці твердження зроблені з посиланням на [93, 105-108].

**БП 17. Чи корисне підтримуюче лікування препаратами 5-АСК при ВК у стадії ремісії для підтримання клінічної та ендоскопічної ремісії?**

**Твердження**

- Підтримуюче лікування препаратами 5-АСК при ВК в стадії ремісії корисне для підтримання клінічної та ендоскопічної ремісії.
- Ці твердження зроблені з посиланням на [92, 94].

**БП 18. Чи корисні супозиторії 5-АСК для індукції ремісії при активному ВК за типом проктиту легкого та середнього ступеня тяжкості?**

**Твердження**

- Супозиторії 5-АСК корисні для індукції ремісії активного ВК за типом проктиту легкого та середнього ступеня тяжкості.
- Це твердження зроблено з посиланням на [109-111].



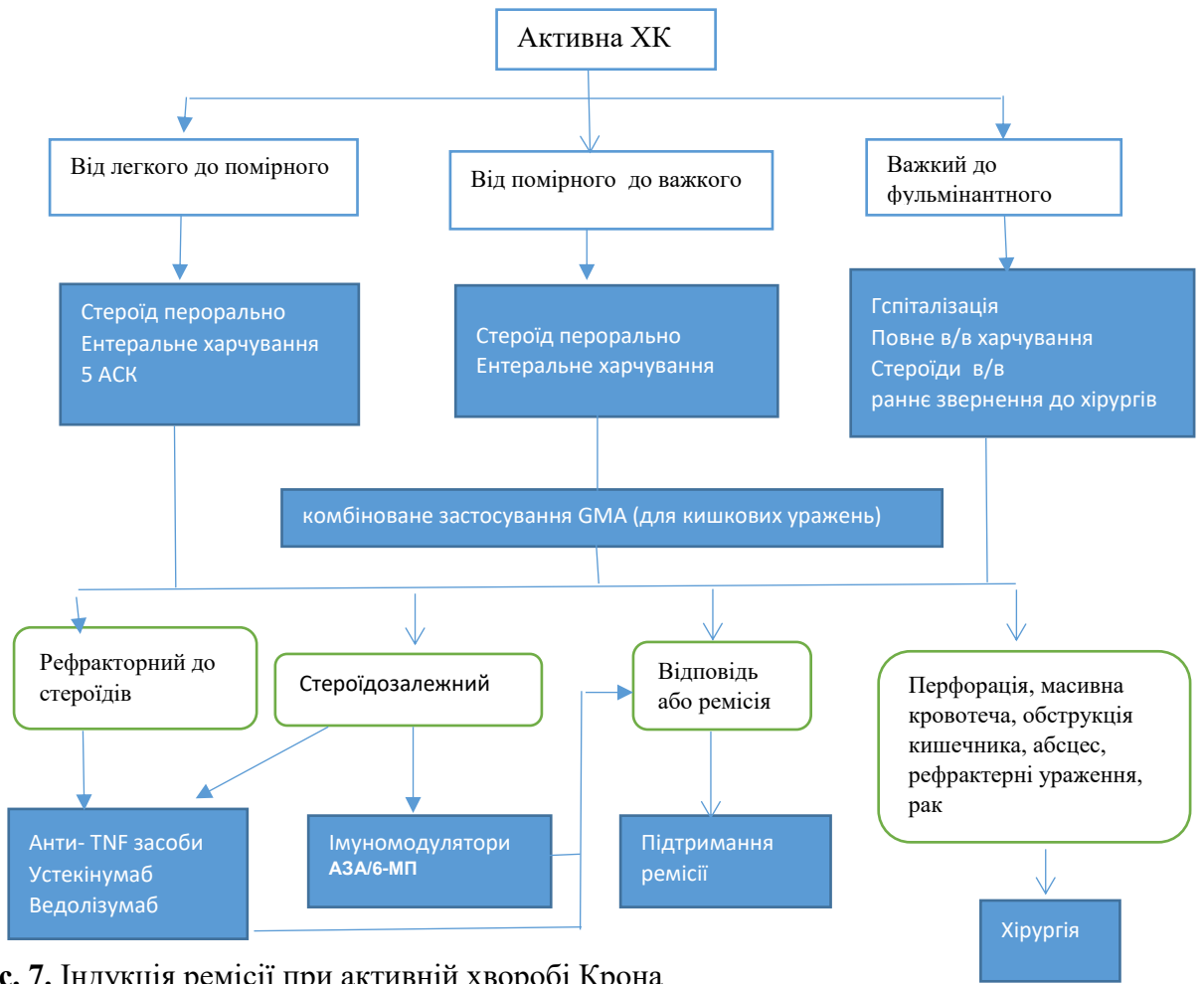
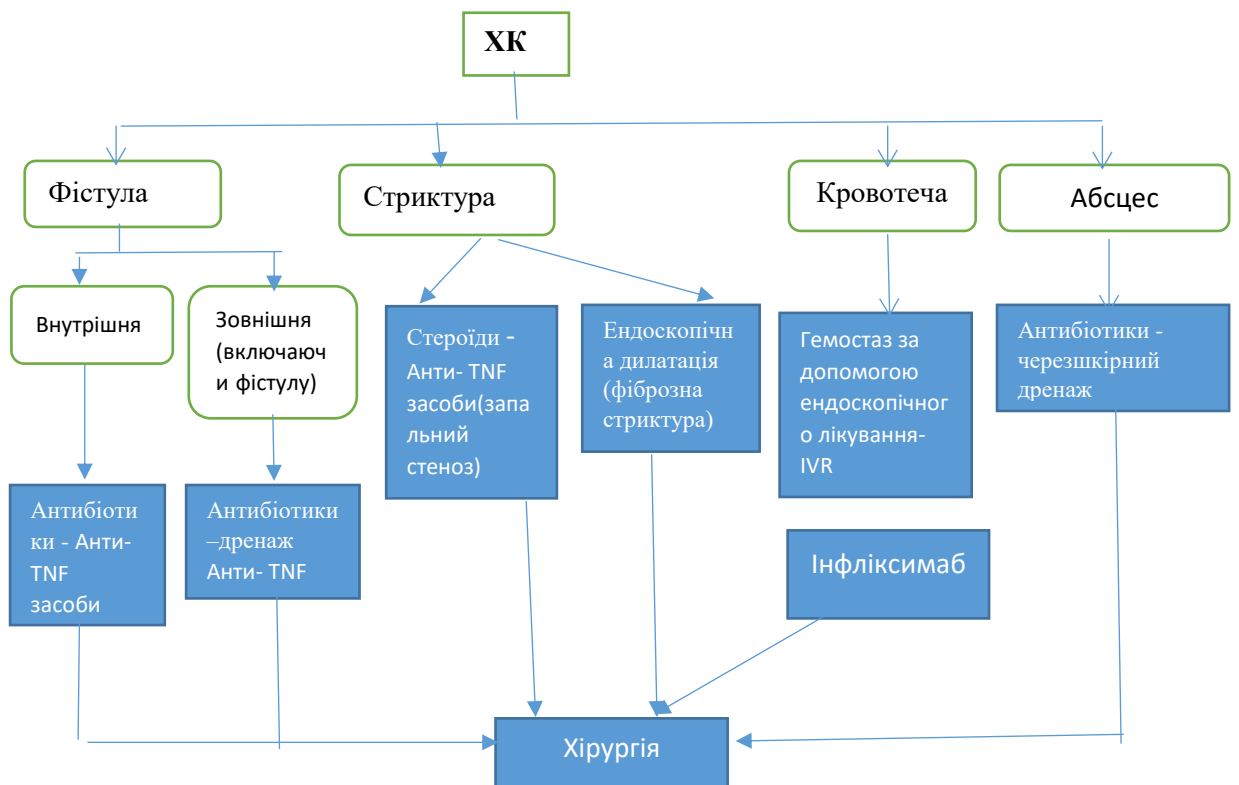
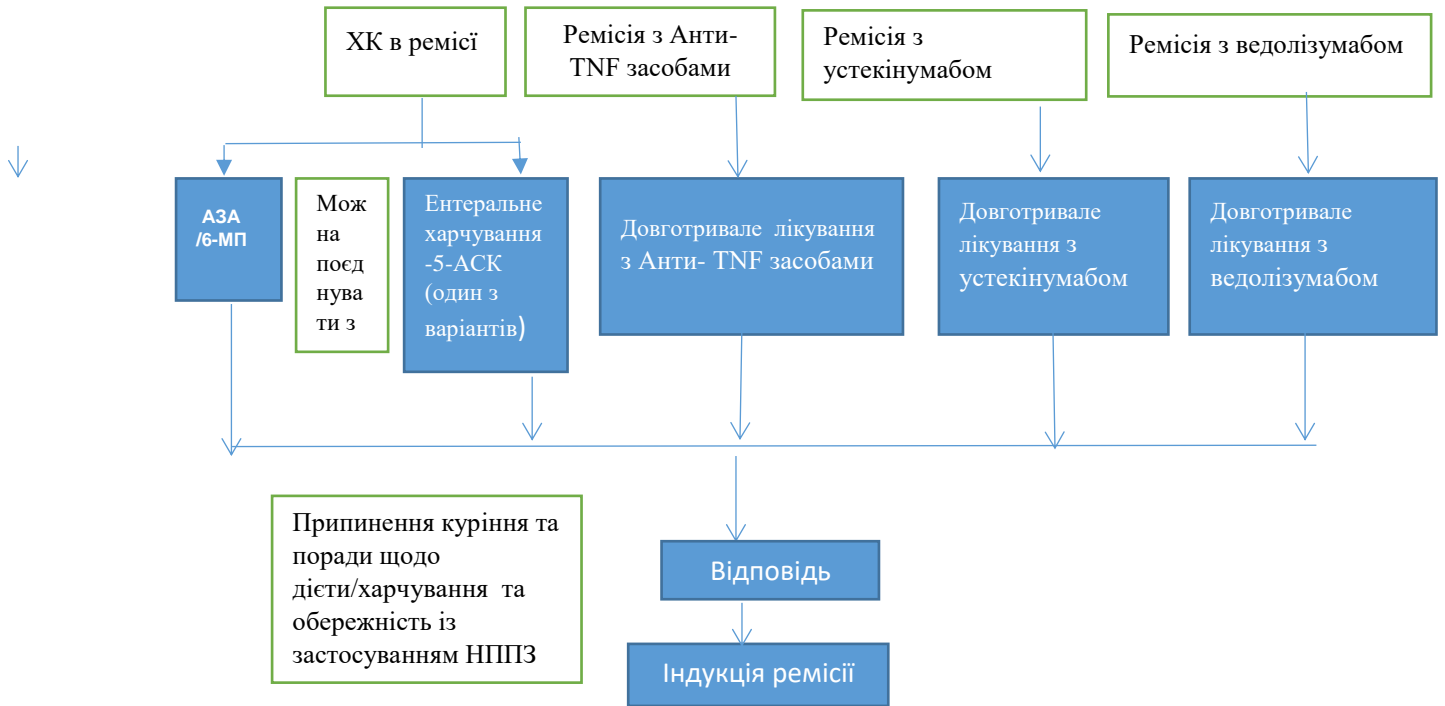


Рис. 7. Індукція ремісії при активній хворобі Крона



※ Спочатку обміркуйте, чи показано хірургічне лікування для кожного стану.

Рис. 8. Лікування шлунково-кишкових ускладнень ХК



**Рис. 9** Підтримуюча терапія хвороби Крона в період ремісії

### **КП 3. Яка підтримуюча доза 5-АСК рекомендована для лікування ВК?**

#### **Рекомендація**

- Рекомендована доза 5-АСК для підтримуючої терапії ВК становить 2 г або більше. [**Сильна рекомендація, докази високої якості**]

#### **Коментарі**

Останній Кокранівський аналіз [94] демонструє, що застосування 5-АСК у дозі 2 г або більше ефективне для підтримання ремісії. Ефективність між різними препаратами 5-АКС не відрізняється. Відносно рН-залежного препарату месалазину з уповільненим вивільненням було показано, що немає статистично значущої різниці в ефективності підтримання ремісії між дозуванням 1,2 г/добу і 2,4 г/добу та між 2,4 г/добу і 4,8 г/добу [112, 113]. Проте, стосовно пацієнтів у віці до 40 років або пацієнтів з тотальним колітом повідомлялося, що застосування месалазину у дозі 4,8 г/добу істотно збільшувало частоту та тривалість ремісій порівняно з дозуванням месалазину 2,4 г/добу [113]. Щодо препаратів месалазину з контрольованим вивільненням повідомлялося, що немає статистично значущої різниці в ефективності підтримання ремісій між дозуваннями 1,5 г/добу та 3,0 г/добу [114]. Не досліджувався діапазон дозування месалазину у лікарській формі Multi Matrix System™ (ММХ) для підтримання ремісії.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.08.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Месалазин у лікарській формі Multi Matrix System™ (ММХ) в Україні не зареєстрований.*

### **КП 4. Чи зменшує лікування препаратами 5-АКС ризик розвитку колоректального раку (КРР), асоційованого з ВК?**

#### **Рекомендація**

- Встановлено, що лікування 5-АСК знижує ризик розвитку КРР, асоційованого з ВК. [**Сильна рекомендація, докази низької якості**]

#### **Коментарі**

Одним із факторів ризику розвитку КРР, асоційованого з ВК, є тривалість захворювання [115], а успішне лікування ВК, як вважається, знижує ризик розвитку КРР, асоційованого з ВК [116]. Деякі метааналізи продемонстрували протекторну дію 5-АСК щодо КРР, асоційованого з ЗЗК [117,118,119]; з іншого боку також є повідомлення про те, що 5-АСК не запобігає розвитку КРР, асоційованого з ЗЗК [120]. Недавно Vonovas et al. [121] провели комплексний метааналіз 31 дослідження і повідомили, що прийом 5-АСК знижує до 43% ризик розвитку КРР, асоційованого з ЗЗК. Двадцять одне з цих досліджень мали обмежену кількість даних щодо ВК, але вони показали, що

при застосуванні 5-АСК ризик розвитку КРР, асоційованого з ВК, знижується на 50 %. Крім того, було проаналізовано чотири дослідження для визначення ефективності впливу месалазину на канцерогенез у пацієнтів, які отримували месалазин у дозах понад 1,2 г/добу. У результаті виявилось, що дози месалазину понад 1,2 г більш істотно впливали на зниження ризику розвитку неоплазії товстої кишки. Проте, аналіз двох досліджень показав відсутність значного ефекту при дозуванні менше ніж 1,2 г/добу. Крім того, оскільки повідомлялося, що у пацієнтів з ВК запалення само по собі є незалежним фактором ризику розвитку КРР [122], протизапальний ефект 5-АСК також впливає на зниження ризику розвитку КРР, асоційованого з ВК.

### **ПМД 1. Чи корисне комбіноване застосування 5-АСК з імунобіологічними препаратами або імуномодуляторами (ІМ) при ХК в стадії ремісії?**

#### **Твердження**

- Комбіноване застосування 5-АСК з імунобіологічними препаратами чи ІМ може розглядатися, як підтримуюча терапія при ХК в стадії ремісії, але доцільність такого застосування не доведена.\

#### **Коментарі**

У метааналізах 2010 та 2016 років для підтримки ремісії після індукційної терапії препарати 5-АСК не виявилися ефективнішими за плацебо [100]. До того ж КН Американського коледжу гастроентерології стверджує, що пероральні препарати 5-АСК не продемонстрували ефективності у підтримці ремісії ХК і не рекомендуються для довготривалого лікування [75].

Інтегральний аналіз дев'яти РКД у Кокранівському огляді від 2011 року продемонстрував, що вплив препаратів 5-АСК на підтримання ремісії у хворих на ХК після хірургічного лікування, як індукційної терапії виявився дещо більш значимим у запобіганні рецидивів, у порівнянні з групою плацебо [101]. На сьогодні, монотерапія 5-АСК часто негативно впливає на підтримку ремісії ХК, але адитивні та синергічні ефекти комбінованого застосування 5-АСК з імунобіологічними препаратами чи ІМ для лікування ХК в стадії ремісії є наразі неочевидними.

#### **Нутриційна терапія**

### **БП 19. Які існують переваги та застереження щодо нутриційної терапії у лікуванні ЗЗК?**

#### **Твердження**

- Не зрозуміло, чи нутриційна терапія, наприклад тільки ентеральне харчування та центральне венозне харчування, ефективно індукує ремісію при

ВК. Однак, медикаментозна терапія та терапевтичне видалення клітин крові повинні бути основою лікування ВК.

- Ентеральне харчування — це ефективна терапія активної ХК для індукції ремісії. Терапія за допомогою ентерального харчування безпечна, але перехід на таке лікування може бути непростим.

- Домашнє ентеральне харчування ефективне для підтримки ремісії ХК.

Ці твердження зроблені з посиланням на [3, 16, 26, 123-132].

### Цитаферез

**БП 20. Які переваги та застереження щодо цитаферезу (ЦФ) у лікуванні ЗЗК?**

#### Твердження

- У пацієнтів з ВК середньої тяжкості або тяжкою формою ВК слід розглянути можливість терапевтичного видалення клітин крові.

- Інтенсивна терапія, яка проводиться двічі на тиждень, може скоротити час до початку ремісії та покращити рівень ремісії порівняно з терапією один раз на тиждень, як при ВК, так і при ХК.

- Для пацієнтів з колоректальним ураженням при активній ХК слід розглянути можливість застосування адсорбційного аферезу гранулоцитів та моноцитів (АГМ) у поєднанні з фармакологічним лікуванням та нутриційною терапією в разі неефективності або неналежності останніх.

***Коментар робочої групи:** метод лікування ЗЗК за допомогою застосування цитаферезу в Україні не застосовується.*

Ці твердження та додаткова інформація зроблені з посиланням на [133-145].

#### Додаткова інформація

Хоча ЦФ є безпечним методом лікування з невеликою кількістю побічних ефектів, його складно проводити пацієнтам з утрудненим доступом до периферичних кровоносних судин (включаючи пацієнтів зі зневодненням та анемією), оскільки в такому випадку не можна досягти ефективного кровотоку. До того ж з клінічної практики відомо щодо слабого терапевтичного ефекту ЦФ у разі тяжких випадків ВК, наприклад, ускладнених обширними виразками. Повідомлялося щодо впливу ЦФ на підтримку ремісії ВК, (хоча це не мало страхового покриття) [141], а щодо впливу ЦФ на підтримку ремісії ХК є лише одне повідомлення [142].

### Імуносупресивні та імунобіологічні препарати

**БП 21. Яких запобіжних заходів слід дотримуватися при застосуванні імуносупресорів?**

**Твердження**

- Застосування замісної імуносупресивної терапії слід проводити з обережністю, беручи до уваги ризик інфікування та інші ризики.
- У пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В (HBV) (носіїв та раніше інфікованих), слід враховувати ризик розвитку гепатиту В внаслідок реактивації HBV після початку прийому імуносупресивних препаратів.
- Терапію анти-ФНП- $\alpha$  засобами слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку туберкульозу.

Ці твердження зроблені з посиланням на [[146](#), [147](#)].

**Кортикостероїди****БП 22. Яка користь та запобіжні заходи щодо застосування кортикостероїдів при лікуванні ЗЗК?****Твердження**

- Кортикостероїди мають потужну протизапальну дію та корисні для індукції ремісії ВК та ХК.
- Кортикостероїди не застосовуються для підтримання ремісії, оскільки довгострокове застосування викликає побічні реакції.
- Після початку терапії кортикостероїдами бажано зменшити дозу до менш ніж 10 мг/добу в еквіваленті преднізолону (3 мг/добу для будесоніду) протягом трьох місяців.

Ці твердження зроблені з посиланням на [[148-154](#)].

**БП 23. Чи корисний будесонід у лікарській формі клізми з піною при ВК?****Твердження**

- Клізма з будесонідом корисна у випадку ВК легкого та середнього ступеня тяжкості з розповсюдженням від прямої до сигмовидної кишки.

Це твердження зроблено з посиланням на [[155-157](#)].

**БП 24. Чи корисні стероїди (преднізолон, будесонід) при індукційній терапії ХК?****Твердження**

- Будесонід корисний при ілеоцекальній ХК легкого та середнього ступеня тяжкості (зона від клубової до висхідної частини товстої кишки).
- Пероральне застосування стероїдів (преднізолон 40 мг/добу) корисне при помірній або тяжкій ілеоцекальній ХК.

- Внутрішньовенне введення стероїдів (преднізолон 40–60 мг/добу) ефективно при тяжкій ХК, за умови виключення інфекцій.
- Застосування стероїдів пов'язане з розвитком перфоративних (абсцесів і нориць), гнійно-септичних та інших ускладнень, тому в таких випадках воно, зазвичай, протипоказане.

Ці твердження зроблені з посиланням на [[75](#), [148](#), [149](#), [153](#), [158-161](#)].

### Імуномодулятори

#### **БП 25. Яка корисність та запобіжні заходи щодо застосування імуномодуляторів для лікування ЗЗК?**

##### Твердження

- Лікування азатиоприном (АЗА)/6-меркаптопурином (6-МП) ефективно запобігає рецидиву ВК під час ремісії, особливо у стероїдозалежних пацієнтів і тих, хто не може підтримувати ремісію за допомогою 5-АСК.
- Лікування АЗА/6-МП ефективно для підтримання ремісії у пацієнтів з ХК, які досягли ремісії.
- Побічні реакції внаслідок лікування АЗА/6-МП включають нудоту та інші шлунково-кишкові симптоми, мієлосупресію, алопецію та панкреатит.

Ці твердження зроблені з посиланням на [[162-180](#)].

#### **КП 5. Чи корисно враховувати наявність варіанту R139C гену NUDT15 в рамках прогнозування гострої тяжкої лейкопенії, індукованої тіопуринами?**

##### Рекомендація

- Варіант R139C гену NUDT15 корисний для прогнозування індукованих тіопуринами гострої тяжкої лейкопенії та тяжкої алопеції, тож ми рекомендуємо підтвердити наявність варіанту R139C гена NUDT15 перед початком застосування тіопуринів. [Сильна рекомендація, доказ високої якості]

*Коментар робочої групи: запропонована методика прогнозування індукованих тіопуринами гострої тяжкої лейкопенії та тяжкої алопеції в Україні не застосовується*

##### Коментарі

Дослідження, проведене у 2014 році в Республіці Корея, виявило, що одонуклеотидний поліморфізм в гені нуклеозиддифосфат-подібного Х-типу motif 15 (NUDT15), в якому С в позиції 415 змінюється на Т, був тісно пов'язаний з індукованою тіопуринами гострою тяжкою лейкопенією [[174](#)].

Цей поліморфізм перетворює 139-ту амінокислоту з аргініну (Арг; R) на цистеїн (Цис; C) (варіант R139C). Це спостерігалось й у японських пацієнтів [176]. Гостра тяжка лейкопенія виникає у пацієнтів, гомозиготних за варіантом R139C гену *NUDT15*. У цих пацієнтів також розвивається сильна алопеція. У великому багатоцентровому клінічному дослідженні, проведеному в Японії за участю 1 291 пацієнта, які раніше отримували тіопурини (дослідження MENDEL), усі 49 пацієнтів, гомозиготних за варіантом R139C гену *NUDT15*, достроково припинили прийом тіопуринів через небажані явища (НЯ) [181]. Серед японців частота гомозигот (Цис/Цис) за варіантом R139C гену *NUDT15* становить приблизно 1%, а частота гетерозигот (Арг/Цис) — приблизно 20%.

### **КП 6. Чи ефективні тіопурини у запобіганні постопераційного рецидиву ХК?**

#### **Рекомендація**

- Ми пропонуємо застосування тіопуринів для профілактики післяопераційних рецидивів ХК. [Слабка рекомендація, докази помірної якості]

#### **Коментарі**

Тіопурини, такі як АЗА та 6-МП, є більш ефективними, ніж плацебо, у запобіганні післяопераційних клінічних рецидивів у пацієнтів з ХК [166, 182, 183]. Проте, залишається дискусійним питання, чи мають переваги тіопурини перед плацебо у запобіганні ендоскопічного рецидиву після хірургічно індукованої ремісії при ХК [166, 183]. Досі не встановлена перевага тіопуринів над сполуками 5-АСК у запобіганні післяопераційних рецидивів ХК [183, 184]. Необхідні подальші дослідження, щоб, по-перше, порівняти ефективність тіопуринів з препаратами молекулярної дії (наприклад, антагоністами ФНП) і, по-друге, встановити, чи створюють тіопурини на фоні препаратів молекулярної дії додатковий ефект у запобіганні післяопераційного рецидиву ХК.

Примітка: наразі лікування 6-МП не підлягає страховому покриттю в Японії.

### **ПМД 2. Чи пов'язані тіопурини з підвищеною частотою виникнення лімфом у пацієнтів азійського походження із ЗЗК?**

#### **Твердження**

- Ризик розвитку лімфоми, пов'язаний з прийомом тіопуринів, може бути нижчим у пацієнтів із ЗЗК азійської раси, аніж у пацієнтів європеоїдної раси, але є доцільними подальші дослідження.

#### **Коментарі**



У великому французькому когортному дослідженні повідомлялося, що частота виникнення лімфопроліферативних захворювань становила 0,90/1000 пацієнто-років (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50–1,49 ) у пацієнтів, які отримували тіопурини, порівняно з 0,26/1000 пацієнто-роками (95% ДІ 0,10–0,57) у пацієнтів, які їх не отримували. Скориговане співвідношення ризиків становило 5,28 (95% ДІ 2,01–13,9) [169]. Жодне проспективне когортне дослідження не вивчало частоту виникнення лімфоми, пов'язаної з прийомом тіопуринів, у пацієнтів з Азії із ЗЗК. Корейське ретроспективне когортне дослідження показало стандартизоване співвідношення частоти виникнення лімфоми 2,03 (95%ДІ 0,81–4,18 з надійністю 95%) для усіх пацієнтів порівняно з 5,93 (95% ДІ 6,16–15,18) для пацієнтів, які отримували тіопурини [185]. Анкетування в Японії показало, що 28 з 36 939 пацієнтів мали гематологічні злоякісні новоутворення, включаючи 10 пацієнтів з лімфомою, а співвідношення шансів виникнення гематологічних злоякісних новоутворень, пов'язаних з прийомом тіопуринів, становило 1,37 (95% ДІ 0,30–6,24) для ВК і 1,86 (95% ДІ 0,60–5,78) для ХК [172]. З іншого боку, нещодавнє японське дослідження з використанням загальнонаціональної адміністративної бази даних не виявило збільшення частоти виникнення тіопурин-асоційованої лімфоми у пацієнтів із ЗЗК [186].

### **Інгібітори кальциневрину**

**БП 26. Які переваги та застереження у випадку використання інгібіторів кальциневрину у лікуванні ЗЗК?**

#### **Твердження**

- Можна розглядати можливість внутрішньовенного застосування циклоспорину (ЦС) у випадку тяжкого перебігу ВК, що не піддається стероїдній терапії.
- Пероральне застосування такролімусу слід розглянути для пацієнтів з тяжким перебігом ВК, у яких немає відповіді на стероїди.

Ці твердження зроблені з посиланням на [187-192].

### **ПМД 3. Чи ефективне лікування такролімусом при ХК?**

#### **Твердження**

- Лікування такролімусом корисне для пацієнтів з ХК, разом з тим є потреба у проведенні та зборі результатів майбутніх досліджень.

#### **Коментарі**

У кількох РКД повідомлялось щодо ефективності та побічних ефектів такролімусу у пацієнтів з рефрактерною формою ХК, і лише щодо окремих випадків [193, 194]. Нещодавно було проведено систематичний огляд та метааналіз терапевтичних та побічних ефектів такролімусу у пацієнтів з ХК

[195]. На основі проведених на сьогодні тематичних досліджень, систематичних оглядів та метааналізів можна стверджувати, що терапія такролімусом є ефективною для пацієнтів з ХК, і тому може розглядатися, як варіант лікування пацієнтів з активною ХК. Проте, для точної оцінки ефективності цієї терапії було проведено небагато РКД, тому необхідні подальші клінічні дослідження.

Примітка: наразі лікування такролімусом не підлягає страховому покриттю в Японії.

### **Анти-ФНП-α засоби**

#### **БП 27. Які переваги та застереження у випадку використання анти-ФНП-α засобів у лікуванні ЗЗК?**

##### **Твердження**

- Анти-ФНП-α засоби ефективно індукують та підтримують ремісію ВК середньої тяжкості або тяжкої форми, яка є стероїдорезистентною або стероїдозалежною.
- Анти-ФНП-α засоби ефективні для індукції та підтримання ремісії прозапальної ХК.

Ці твердження зроблені з посиланням на [2, 20, 146, 196-210].

#### **БП 28. Чи є різниця в ефективності інфліксимабу (оригінального препарату) та біосимілярів у досягненні та підтримці ремісії?**

##### **Твердження**

- Немає різниці в ефективності інфліксимабу (оригінального препарату) та біосимілярів у досягненні та підтримці ремісії.

Це твердження і додаткова інформація зроблені з посиланням на [211-213].

##### **Додаткова інформація**

Хоча застосування інфліксимабу слід розглядати з точки зору медичної економічної рентабельності, стає проблемою ефект ноцебо, що виникає при переході на біосиміляр (тобто, ефект від лікування біосимілярами не виправдовує очікувань внаслідок тривожності та поганих сподівань з боку частини пацієнтів) [211-213]. У зв'язку з цим лікарі та інші медичні працівники (медсестри та фармацевти), призначаючи біосиміляри своїм пацієнтам, повинні ретельно роз'яснювати ефекти від їх застосування.

#### **КП 7. Чи ефективне повторне лікування тим самим анти-ФНП-α засобом і чи є воно безпечним після однієї відміни в контексті рецидиву?**

##### **Рекомендація**

- Рекомендується повторне лікування тим самим анти-ФНП- $\alpha$  засобом для лікування рецидиву після відміни, оскільки це загалом ефективно і безпечно. [Слабка рекомендація, докази низької якості]

### Коментарі

Після відміни анти-ФНП- $\alpha$  засобу, ефективність повторного лікування тим самим препаратом у випадку рецидиву, загалом, сприятлива (> 80%) [214,215,216,217,218]. Проте, потрібна уважна інтерпретація, оскільки ці ретроспективні обсерваційні дослідження можуть мати різні критерії ефективності, а більшість з них зосереджувалися на інфліксимабі детальніше, ніж на інших анти-ФНП- $\alpha$  засобах.

Необхідно пам'ятати щодо можливості зростання кількості антитіл до препарату, залежно від терміну призупинення його застосування. Проте, призупинення застосування лікарського засобу під час ремісії, загалом, вважається безпечним, оскільки під час цього виробляється менше антитіл, аніж при спрямованому на індукцію ремісії нерегулярному введенні [214]. З іншого боку, було також підтверджено, що наявність антитіл до препарату є фактором ризику розвитку алергічної реакції на його інфузійне введення при повторному застосуванні [216]. У разі настання рецидиву доказів щодо ефективності переходу на інший анти-ФНП- $\alpha$  засіб з меншою імуногенністю немає.

## КП 8. Чи корисне одночасне застосування імуномодуляторів та анти-ФНП- $\alpha$ засобів при лікуванні пацієнтів із ЗЗК?

### Рекомендації

- При лікуванні ХК рекомендується комбінована терапія, оскільки вона більш ефективна, ніж монотерапія, при якій кожен засіб застосовується окремо. [Сильна рекомендація, доказ високої якості]
- При лікуванні ВК рекомендується комбінована терапія, оскільки вона більш ефективна, ніж монотерапія, при якій кожен препарат застосовується окремо. [Слабка рекомендація, докази помірної якості]

### Коментарі

У дослідженні SONIC пацієнти з помірною та тяжкою формою ХК, які раніше не отримували лікування біологічними або імуномодулюючими препаратами, були розподілені на три групи: групу монотерапії інфліксимабом, групу монотерапії імуномодуляторами (ІМ) та групу, яка отримувала комбіновану терапію обома лікарськими засобами. Результати показали, що група комбінованої терапії переважала дві інші групи за показниками індукції ремісії та ендоскопічного загоєння [200]. У дослідженні DIAMOND, проведеному в Японії, вивчали ефективність комбінованої терапії з використанням адаліумабу та ІМ, порівнюючи з монотерапією адаліумабом, але показники ремісії суттєво не відрізнялися між двома

групами [203]. Проте, субаналіз показав, що ендоскопічна ефективність, як правило, була вищою при застосуванні комбінованої терапії [219]. На основі цих результатів метааналізи та основні настанови в західних країнах наполегливо рекомендують одночасне застосування ІМ та анти-ФНП- $\alpha$  засобів у пацієнтів з ХК [75, 159, 220]. Додаткова ефективність комбінованої терапії ґрунтується на підвищенні концентрації препаратів анти-ФНП- $\alpha$  внаслідок пригнічення вироблення антитіл до них [75, 220]; особливо важливо проводити комбіновану терапію протягом перших 6 місяців [159].

У випадку пацієнтів з ВК існує єдине велике дослідження UC-SUCCESS, в якому вивчали комбіновану терапію інфліксимабом та ІМ [221]. У цьому дослідженні пацієнти з ВК середньої тяжкості та тяжкої форми, які раніше не отримували біопрепаратів або ІМ, були розподілені на три групи: групу монотерапії інфліксимабом, групу монотерапії ІМ та групу, яка отримувала комбіновану терапію обома засобами. Результати показали, що група комбінованої терапії переважала дві інші групи за показниками без-стероїдної індукції ремісії та ендоскопічного загоєння. Адаліумаб та голіумаб, які є менш імуногенними, ніж інфліксимаб, на даний час не демонстрували посиленого ефекту комбінованої терапії. З цієї причини ефективність комбінованої терапії обмежується інфліксимабом, і навіть протоколи в західних країнах не рекомендують її настільки ж категорично, як при ХК [222, 223].

Враховуючи, що комбінована терапія також може бути пов'язана з ризиками, необхідно проводити комплексні огляди пацієнтів, що включають оцінку клінічного статусу кожного окремого пацієнта, наприклад: вік, супутні захворювання та історію хвороби, а також оцінку потреби в комбінованій терапії, залежно від курсу лікування. Рішення щодо призначення комбінованої терапії та її тривалості мають ґрунтуватися на вищезазначених результатах досліджень [224].

## **КП 9. Чи запобігають анти-ФНП- $\alpha$ засоби рецидиву ХК після хірургічного лікування?**

### **Рекомендація**

- Рекомендується вводити анти-ФНП- $\alpha$  засоби з метою запобігання ендоскопічному рецидиву. [Сильна рекомендація, доказ помірної якості]

### **Коментарі**

Загалом ми провели систематичний огляд та метааналіз щодо 570 пацієнтів, включаючи 254 з досліджуваної групи та 316 з контрольної групи [225]. Результати восьми РКД, проведених з метою визначення ефективності введення анти-ФНП- $\alpha$  засобів після оперативних втручань для профілактики ендоскопічного рецидиву [відносний ризик (ВР) 0,34, 95% ДІ 0,22–0,53], засвідчили відсутність збільшення частоти НЯ (ВР 1,75, 95% ДІ 0,81–3,79). Проте клінічному рецидиву запобігти не вдалося (ВР 0,60, 95% ДІ 0,36–1,02) [225].

Метааналіз включав аналізи, проведені впродовж 1–2 років лікування анти-ФНП- $\alpha$  засобами після оперативних втручань, без урахування супутнього лікування та з різними оцінками результатів. Крім того, у дослідженнях брали участь пацієнти, які отримували терапію анти-ФНП- $\alpha$ , та пацієнти, які не отримували терапію анти-ФНП- $\alpha$  до хірургічного втручання. Висновки щодо ефективності можуть відрізнятися залежно від результату, який нас цікавить, серед яких можуть бути довготривала профілактика, уникнення подальшого хірургічного втручання, економічна рентабельність та безпека. Наші результати надають докази ефективності та безпеки анти-ФНП- $\alpha$  засобів та які мають бути підтверджені у майбутньому загальнонаціональному обсерваційному або проспективному дослідженні.

### **КП 10. Чи безпечна довготривала комбінація анти-ФНП- $\alpha$ засобів та імуномодуляторів?**

#### **Рекомендація**

- Рекомендується оцінювати довготривалу комбінацію анти-ФНП- $\alpha$  засобів та ІМ з точки зору корисності та безпеки, беручи до уваги статус пацієнта, курс лікування та відмінності у ризиках між Японією та західними країнами. [Сильна рекомендація, докази помірної якості]

***Коментар робочої групи:** робоча група вважає, що зазначена терапія в Україні може бути рекомендована пацієнтам молодого віку із тяжким перебігом ЗЗК.*

#### **Коментарі**

Повідомлялося, що комбінована терапія анти-ФНП- $\alpha$  та ІМ підвищує ризик розвитку опортуністичних інфекцій, таких як оперізуючий герпес, лімфома (неходжкінська) та рак шкіри (немеланома) у західних країнах [159, 169, 226, 227-234]. Проте дослідження, проведені в Японії, не підтвердили збільшення захворюваності на лімфому і зв'язку з комбінованою терапією [172, 186]. Щодо раку шкіри, повідомлялося про збільшення ризику в 3,39–4,03 рази у японських пацієнтів, які отримували ІМ, а фактична поширеність становила лише 2,94–4,94 на 100 000 на рік, що є дуже низьким показником порівняно з показниками у західних країнах.

Повідомлялося, що, на відміну від Японії, у західних країнах довготривала комбінована терапія у пацієнтів чоловічої статі молодого та підліткового віку підвищує ризик високої смертності від гепатоспленозної Т-клітинної лімфоми [210, 235]. Щодо ролі ІМ в інфікуванні вірусом Епштейна-Барра (ЕБ) повідомлялося, що частота випадків лімфоми зростає у раніше інфікованих пацієнтів, а ризик гемофагоцитарного синдрому та лімфоми зростає у неінфікованих пацієнтів за умови, коли вони вперше інфікуються. Тому рекомендується проводити тестування на наявність антитіл до вірусу ЕБ у сироватці крові перед призначенням ІМ і уникати їх використання у

неінфікованих осіб. Рекомендується проводити скринінг на рак шийки матки пацієнткам, які отримують тривалу терапію АЗА або 6-МП [210].

Наразі немає жодного попереднього дослідження, яке б дало чітку відповідь на питання, як надовго підвищує ризики комбіноване застосування анти-ФНП- $\alpha$  засобів та ІМ. Попри такі переваги ІМ, як пригнічення вироблення антитіл до анти-ФНП- $\alpha$  засобів, показання до застосування визначаються з урахуванням ризиків та переваг для кожного пацієнта.

#### **ПМД 4. Чи можна відмінити анти-ФНП- $\alpha$ засоби?**

##### **Твердження**

- Припинення прийому анти-ФНП- $\alpha$  засобів слід ретельно зважувати, враховуючи ризик рецидиву, безпеку, медичні витрати та бажання пацієнта, оскільки відміна препаратів ймовірно підвищить ризик рецидиву.

##### **Коментарі**

Все частіше розглядається можливість відміни анти-ФНП- $\alpha$  препаратів у пацієнтів з ЗЗК, які зберігають тривалу ремісію на підтримуючій терапії. Однак, при розгляді можливості відміни необхідно враховувати не лише переваги, але й недоліки тривалого лікування, такі як безпека, медичні витрати та втома від лікування. Клінічні результати після відміни анти-ФНП- $\alpha$  засобів при ХК дещо відрізнялися від таких при ВК. Проспективне дослідження STORI проводилося для пацієнтів з ХК у стадії безстероїдної ремісії, які отримували комбіновану терапію інфліксимабом та ІМ протягом 6 місяців; за його даними, відміна інфліксимабу призвела до рецидиву приблизно у половини пацієнтів. Ідентифікованими факторами ризику рецидиву є чоловіча стать, хірургічне втручання в анамнезі, анемія, запальна реакція та підвищений рівень кальпротектину в калі [202]. Було проведено багато ретроспективних аналізів, як при ВК, так і при ХК. Повідомлялося, що при відміні анти-ФНП- $\alpha$  засобів частота рецидиву протягом 1 року становить приблизно 20–40% [215, 217, 236, 237]. Існує декілька повідомлень щодо корисності підтримуючої терапії ІМ після відміни анти-ФНП- $\alpha$  засобів [215, 217], враховуючи, що стосовно факторів ризику рецидиву при ВК немає єдиної думки.

#### **ПМД 5. Чи корисні анти-ФНП- $\alpha$ засоби для лікування внутрішніх нориць при ХК?**

##### **Твердження**

- Існує мало доказів, які б обґрунтовували вибір анти-ФНП- $\alpha$  засобів для лікування усіх внутрішніх нориць при ХК; таким чином, необхідна комплексна оцінка кожного випадку, включаючи хірургічне лікування.

##### **Коментарі**

Основою для цього ПМД послужило кілька досліджень високої доказовості. При внутрішніх норицях анти-ФНП- $\alpha$  засоби були, в основному, менш ефективними, ніж при зовнішніх норицях [238, 239], а дослідження



АССЕНТ II терапії інфліксимабом також показало 45% закриття нориць через 14 тижнів від початку лікування у 25 пацієнтів з ректовагінальними норицями [240] [240]. Повідомлялося про дослідження, проведене у 20 японських медичних установах, в якому 93 випадки внутрішніх нориць лікували або інфліксимабом або адалімумабом (77% випадків – це тонкокишкові або ентероколітичні нориці, 17% – ентеровезикальні нориці та 5% – ентеровагінальні нориці). Результати дослідження показали кумулятивну частоту хірургічних втручань - 47% протягом майже 4-річного періоду спостереження, і частоту закриття нориць 27% через 5 років після початку прийому анти-ФНП- $\alpha$  засобів. Вони також показали, що низька активність захворювання ( $p = 0,017$ ) і короткий проміжок часу між діагностуванням нориці та введенням анти-ФНП- $\alpha$  засобів ( $p = 0,048$ ) були факторами, пов'язаними з уникненням хірургічного втручання [241].

Для визначення терапевтичного підходу у лікуванні внутрішніх нориць, спочатку необхідно підтвердити стан нориці за допомогою діагностичної візуалізації; кожен випадок слід оцінювати комплексно, для визначення стратегії лікування.

#### **ПМД 6. Чи корисні анти-ФНП- $\alpha$ засоби при ХК з шлунково-кишковою кровотечею?**

##### **Твердження**

- Анти-ФНП- $\alpha$  засоби є одним з варіантів лікування ХК з шлунково-кишковою кровотечею.

##### **Коментарі**

Масивна шлунково-кишкова кровотеча при ХК рідко спостерігається. Спочатку ми починаємо консервативне лікування з голодування і регідратації, а потім даємо кишковому тракту спокій. Були повідомлення щодо того, що стероїди та інфліксимаб були ефективними як медикаментозне лікування [242,243]. Однак відсутні жодні дослідження, які б узагальнювали велику кількість випадків. Також повідомлялося, що ІМ знижують ризик кровотечі з уражень нижніх відділів ШКТ [244]. За можливості слід спробувати ендоскопічний гемостаз. Є повідомлення, що ін'єкція вазопресину та артеріальна емболізація виявилися корисними за даними ангіографії [245,246], але при артеріальній емболізації виникла проблема некрозу кишечника внаслідок його ішемії.

Хірургічне лікування необхідне, коли гемостазу важко досягти за допомогою медикаментозного лікування [247]. Повідомляється, що частота хірургічних втручань при початковій масивній кровотечі становить 20–90%, а при повторній кровотечі після консервативного лікування - 30–35% [248,249].

##### **Устекінумаб**

## **БП 29. Чи корисний устекінумаб для лікування ХК?**

### **Твердження**

- Устекінумаб корисний як індукційна/підтримуюча терапія при ХК середнього та тяжкого ступеня.

Це твердження зроблене з посиланням на [250-255].

**ПМД 7. Чи є одночасне застосування ІМ та устекінумабу більш корисним, ніж монотерапія устекінумабом в якості індукційної терапії при ХК?**

### **Твердження**

- На основі наявних доказів ми не можемо стверджувати, що одночасне застосування ІМ та устекінумабу є більш корисним, ніж монотерапія устекінумабом в якості індукційної терапії при ХК.

### **Коментарі**

На момент проведення аналізу не було проведено жодного РКД, яке б безпосередньо порівнювало ефективність монотерапії устекінумабом (УСТ) та комбінацію УСТ з ІМ в якості індукційної терапії при ХК. Було відібрано шість досліджень, в яких аналізувалася індукційна терапія УСТ для пацієнтів з ХК [250, 252, 256,257,258,259] та проведено метааналіз. Одночасне застосування ІМ було значно ефективнішим, ніж монотерапія УСТ (ВР: 1,35, 95% ДІ: 1,06–1,71) [260]. Проте ризик упередженості вважався високим, а рівень доказовості був оцінений як «слабкий». Наразі немає чітких доказів виникнення НЯ при додаванні ІМ до УСТ [261], однак ризики розвитку інфекції та злоякісних новоутворень слід враховувати, так само як і ризики при застосуванні ІМ у комбінації з іншими біологічними засобами. Отже, існуючі докази в опублікованих роботах не вказують на те, що одночасне застосування ІМ з УСТ є більш корисним, ніж монотерапія УСТ в якості індукційної терапії ХК, і тому в майбутньому необхідно накопичувати докази.

**ПМД 8. Чи корисний устекінумаб для профілактики післяопераційних рецидивів ХК?**

### **Твердження**

- Не було повідомлень стосовно профілактики післяопераційного рецидиву ХК за допомогою устекінумабу.

•

### **Коментарі**

Існує багато повідомлень про корисність анти-ФНП- $\alpha$  засобів для профілактики післяопераційних рецидивів ХК [262, 263]. У 2016–2017 роках УСТ було схвалено для лікування ХК в усьому світі, і на момент опитування (квітень 2020 року) не було жодного повідомлення, де досліджувався б його вплив на запобігання післяопераційним рецидивам. У майбутньому будуть зібрані дані щодо вибору препаратів, придатних для запобігання рецидивам після оперативного втручання.



## **ПМД 9. Чи корисний устекінумаб при перианальних ураженнях ХК?**

### **Твердження**

- Устекінумаб може бути корисним у випадку перианальних уражень при ХК, але необхідно зібрати більше доказів.

### **Коментарі**

Станом на квітень 2020 року не було проведено жодного проспективного дослідження, яке б вивчало ефективність УСТ щодо перианальних уражень при ХК. За даними узагальнених субаналізів, де плацебо-контрольованими РКД враховувались пацієнти з активними пенетруючими ураженнями, у 39 зі 150 пацієнтів (26%) спостерігалось зменшення пенетруючих уражень через 8 тижнів після початку терапії УСТ, а показники покращення були вищими, ніж у плацебо, на 8, 22 та 44 тижнях [264]. Крім того, метааналіз цих субаналізів показав, що відношення ризику зменшення пенетруючих уражень при терапії УСТ до плацебо становить 1,77 (95% ДІ: 0,93–3,37), що свідчить про незначний, але поліпшуючий ефект застосування УСТ [238]. Отримані згодом реальні дані майже відповідають результатам клінічних досліджень [256, 258, 265].

Виходячи з цих результатів, УСТ може бути корисним при перианальних ураженнях. Однак субаналіз клінічних досліджень включає усі пенетруючі ураження, окрім перианальних, і залишається багато незрозумілих моментів, наприклад, при яких саме анальних ураженнях є ефективним УСТ і яка кількість випадків включена без попереднього досвіду застосування біологічних засобів. У майбутньому необхідний детальний аналіз, зосереджений на перианальних ураженнях.

## **ПМД 10. Чи безпечний устекінумаб для вагітних жінок з ХК?**

### **Твердження**

- Безпека застосування устекінумабу вагітним жінкам з ХК не встановлена.

### **Коментарі**

Приблизно у 10 випадках ХК, щодо яких повідомлялося до цього часу, не було зафіксовано серйозних проблем ні у матерів, ні у немовлят, за винятком одного випадку викидня на 8 тижні гестації [266]. УСТ, людське моноклональне антитіло IgG1, може проникати в плаценту на пізніх термінах вагітності та в грудне молоко після пологів [267]. У двох пацієток з ХК, які застосовували УСТ до настання пізніх термінів вагітності, рівні препарату в пуповинній крові були вищими, ніж у сироватці крові матері, але в обох випадках не було жодних проблем зі станом дітей [268, 269]. Крім того, повідомлялося щодо потрапляння УСТ до грудного молока [269], але не було жодних повідомлень про те, що це може спричинити серйозні проблеми в

процесі росту немовлят. Однак безпека застосування УСТ вагітним жінкам не встановлена через обмеженість даних, тому можливість тривалого застосування препарату слід ретельно вивчати в кожному окремому випадку.

## **Ведолізумаб**

### **БП 30. Чи ефективний ведолізумаб при ВК?**

#### **Твердження**

- Ведолізумаб ефективний для індукції та підтримання ремісії при ВК середньої тяжкості або важкої форми.

Ці твердження зроблено з посиланням на [111, 270-280].

### **БП 31. Чи ефективний ведолізумаб при ХК?**

#### **Твердження**

- Ведолізумаб ефективний для індукції та підтримання ремісії при ХК середньої тяжкості та важкої форми.

Ці твердження зроблено з посиланням на [275, 276, 281,282 - 287].

### **БП 32. Чи ефективний ведолізумаб у пацієнтів з ЗЗК із рефрактерністю до анти-ФНП- $\alpha$ засобів?**

#### **Твердження**

- Ведолізумаб підходить як пацієнтам з ВК, так і пацієнтам з ХК із рефрактерністю до анти-ФНП- $\alpha$  засобів.
- Ведолізумаб особливо корисний для підтримання ремісії у пацієнтів з ВК, ХК та рефрактерністю до анти-ФНП- $\alpha$  засобів.

Ці твердження зроблені з посиланням на [273, 274, 277, 283, 285, 288,289,290- 293].

### **БП 33. Що слід враховувати при оцінці безпеки ведолізумабу?**

#### **Твердження**

- Під час лікування ведолізумабом слід звертати увагу на інфекції дихальних шляхів у пацієнтів (особливо інфекції верхніх дихальних шляхів) та кишкові інфекції (напр., *C. difficile*).
- Наразі не повідомлялося щодо значного зв'язку ведолізумабу з розвитком прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) або злякисних новоутворень.
- Безпека застосування ведолізумабу вагітними жінками, жінками під час грудного вигодовування, жінками, які намагаються завагітніти, та дітьми недостатньо вивчена.

Ці твердження зроблені з посиланням на [276, 294,294-304].

### **ПМД 11. Чи ефективні анти-ФНП- $\alpha$ засоби для пацієнтів з рефрактерністю до ведолізумабу?**

#### **Твердження**

- Доказів щодо ефективності анти-ФНП- $\alpha$  засобів у пацієнтів з ЗЗК, у яких ведоліумаб виявився неефективним, не зібрано, тому це питання потребує подальшого вивчення.

### Коментарі

Аналіз клінічних досліджень ведоліумабу (ВДЗ) як при ВК, так і при ХК, продемонстрував, що ВДЗ був менш ефективним у пацієнтів, у яких застосування анти-ФНП- $\alpha$  засобів було неефективним, ніж у тих, хто не отримував анти-ФНП- $\alpha$  засоби [273,282]. З іншого боку, ми не знайшли жодного дослідження, яке б вивчало ефективність анти-ФНП- $\alpha$  засобів у пацієнтів, у яких терапія ВДЗ була неефективною.

### ПМД 12. Чи слід застосовувати ведоліумаб з ІМ у пацієнтів із ЗЗК?

#### Твердження

- Існуючі на сьогоднішній день докази не вказують на користь одночасного застосування ІМ з ВДЗ, але подальші дослідження є доцільними.

### Коментарі

Не було проведено жодного РКД для вивчення ефективності одночасного застосування ВДЗ з ІМ. Аналіз однієї підгруп в дослідженні GEMINI, фази III застосування ВДЗ у пацієнтів з ВК, – показав, що частота клінічної ремісії та загоєння слизової оболонки на 6-му та 52-му тижнях була вищою у пацієнтів, які отримували ВДЗ, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, незалежно від використання ІМ на вихідному рівні [305]. Більшість обсерваційних досліджень повідомили, що супутнє застосування ІМ не впливало на ефективність ВДЗ у пацієнтів з ВК або ХК [277, 293], тоді як одне невелике обсерваційне дослідження повідомило, що супутнє застосування ІМ було предиктором клінічної ремісії та клінічної відповіді на 54-му тижні у пацієнтів з ХК (співвідношення шансів 8,33, 95% ДІ 2,15–32,26) [306]. Повідомлялося, що супутнє застосування ІМ не впливає на сироваткові концентрації ВДЗ або на появу анти-ВДЗ антитіл [294, 307]. З точки зору безпеки, інтегрований аналіз клінічних досліджень ВДЗ показав, що застосування ІМ на вихідному рівні не було пов'язане з серйозними інфекціями [294]. З іншого боку, ретроспективне дослідження продемонструвало, що супутнє застосування імуносупресивної терапії (ІМ або стероїдів) було пов'язане з інфекціями (співвідношення шансів 1,72, 95% ДІ 1,20–2,46) [308].

### Тофацитиніб

**БП 34. Чи корисний тофацитиніб для пацієнтів з рефрактерною середньої тяжкості або тяжкою формою ВК?**

#### Твердження

- Тофацитиніб корисний для пацієнтів з рефрактерною середньої тяжкості або тяжкою формою ВК.

Це твердження зроблено з посиланням на [309, 310].

### **БП 35. Які застереження при використанні тофацитинібу у лікуванні ЗЗК?**

#### **Твердження**

- Терапію тофацитинібом слід застосовувати з обережністю через ризик інфекційних ускладнень, особливо оперізуючого герпесу.
- Пацієнти літнього віку із серцево-судинними захворюваннями та ревматоїдним артритом, які отримують лікування тофацитинібом (переважно 10 мг двічі на добу), мають підвищений ризик тромбоемболії легеневої артерії. Ці твердження зроблені з посиланням на [\[311-315\]](#).

### **КП 11. Чи ефективний тофацитиніб у пацієнтів з ВК з рефрактерністю до анти-ФНП-α препаратів?**

#### **Рекомендація**

- Рекомендується застосування тофацитинібу у пацієнтів з ХК, стійкою до анти-ФНП-α засобів [Слабка рекомендація, докази помірної якості]

#### **Коментарі**

Тофацитиніб 10 мг 2 рази/добу виявився більш ефективним, як індукційна терапія, у 3-й фазі подвійного сліпого, плацебо-контрольованого РКД; ремісія через 8 тижнів настала у 12,6% пацієнтів у групі тофацитинібу порівняно з 1,5% у групі плацебо ( $P < 0,01$ ) у дослідженні OUSTAVE 1 і у 12,0% порівняно з 0,0% ( $P < 0,01$ ) у дослідженні OUSTAVE 2 [\[309\]](#). У підтримуючому дослідженні OUSTAVE Sustain частота ремісії на 52-му тижні становила 36,6% у групі тофацитинібу порівняно з 12,0% у групі плацебо ( $p < 0,0001$ ). Мережевий метааналіз, який порівнював тофацитиніб з іншими препаратами, також продемонстрував його корисність у пацієнтів, у яких не спостерігалась відповідь на терапію анти-ФНП-α [\[316\]](#).

### **Ендоскопічне лікування ХК**

### **КП 12. Чи дозволяє ендоскопічна балонна дилатація (ЕБД) при кишковому стенозі при ХК уникнути хірургічного втручання?**

#### **Рекомендація**

- ЕБД рекомендується у випадку виявлення кишкового стенозу при ХК, оскільки вона дозволяє уникнути хірургічного втручання, принаймні в короткостроковій перспективі. [Сильна рекомендація, докази помірної якості]

#### **Коментарі**

Умови виконання ЕБД у випадку кишкового стенозу при ХК: (а) довжина кишкової стриктури не більше 5 см; (б) відсутність нориці або абсцесу в

ділянці стриктури; (в) відсутність глибокої виразки в ділянці стриктури; (г) відсутність вираженого викривлення і сильних спайкових процесів в ділянці стриктури [317]. Важливо неодмінно враховувати вищезазначені умови для виконання ЕБД у пацієнтів з ХК. У кількох метааналізах щодо ЕБД у разі кишкових стенозів при ХК, де вивчалися ураження нижніх відділів ШКТ (тонка кишка, ілео-ободовий анастомоз, товста кишка), короткостроковий технічний успіх становив 86–94%, а короткостроковий рівень покращення клінічних симптомів – 58–87% [318-321]. Для уражень верхніх відділів ШКТ (гастроуденальної зони) метааналіз і проспективне обсерваційне дослідження повідомили щодо короткострокового технічного успіху 93–100% і короткострокового поліпшення клінічних симптомів на рівні 87% [322,323]. Оскільки ускладнення, пов'язані з ЕБД у випадку кишкового стенозу при ХК, спостерігаються у 2–6%, а перфорація у 1–3%, необхідний суворий інтра- та післяопераційний моніторинг ведення пацієнтів [318-323].

### **Хірургічне лікування та рак товстої кишки**

#### **БП 36. Які показання та застереження щодо хірургічного лікування ЗЗК?**

##### **Твердження**

- У тяжких випадках ВЗК, а також у випадках раку або дисплазії, хірургічне лікування збільшить тривалість життя. Крім того, якість життя може бути покращена у пацієнтів із симптомами, викликаними основним захворюванням, і які не покращуються при медикаментозному лікуванні та супроводжуються побічними ефектами від ліків та позакишковими ускладненнями (особливо гангренозною піодермією).

- Можуть виникати такі післяопераційні ускладнення, як неспроможність швів, кишкова непрохідність, ілеоколіт при ВК та синдром короткої кишки при ХК.

- Такі ускладнення, як сильна кровотеча та токсичний мегаколон, можуть виникнути через затримку з хірургічним втручанням у літніх пацієнтів із ЗЗК.

Ці твердження зроблені з посиланням на [16, 26, 111, 324-338].

#### **КП 13. Кому слід проводити контрольну колоноскопію для виявлення КРР при ВК?**

##### **Рекомендація**

- Контрольна колоноскопія є корисною та рекомендується для пацієнтів з тотальним та лівостороннім ВК, починаючи з 8 року після дебюту захворювання. [Сильна рекомендація, докази низької якості].

##### **Коментарі**

Довготривалий перебіг ВК – це добре відомий фактор ризику розвитку КРР. Кокранівський огляд, який об'єднав чотири обсерваційні дослідження, продемонстрував зв'язок контрольної колоноскопії та зниження ризику розвитку КРР та смерті від КРР [339]. Цей огляд включав, як випадки ХК, так і випадки ВК, а показники смертності від КРР становили 7,7% і 22,3% у групі контрольних обстежень та групі безконтрольних обстежень, відповідно. Багатоцентрове ретроспективне дослідження, що проводилося в Японії й досліджувало випадки хірургічної резекції, також продемонструвало перевагу контрольної колоноскопії у виживаності [33]. Західні настанови рекомендують пацієнтам з тотальним і лівостороннім колітом проводити контрольну колоноскопію, починаючи з восьмого року після дебюту ВК [223, 340]. Однак, приблизно 20% КРР розвивається протягом восьми років від початку захворювання на ВК [33, 341]. Особливо у випадках пізнього початку ВК (>40 або >50 років), ризик супутнього КРР є високим навіть протягом 8 років від початку захворювання [33, 342]. Пацієнтам з первинним склерозуючим холангітом (ПСХ) слід проводити контрольну колоноскопію з самого початку захворювання через прихований початок хвороби та високий ризик розвитку КРР [223, 340]. Оптимальна частота проведення контрольної колоноскопії не встановлена. Кілька досліджень показали, що ті пацієнти, кому проводили контрольну колоноскопію в межах двох-трьох років, мали кращий показник виживання [33, 343]. Хоча в настановах Європейської організації з вивчення хвороби Крона та коліту (ЕССО) встановлено інший діапазон проведення (від 1 до 5 років відповідно до стратифікації ризику), рівень доказовості цих настанов невисокий [340]. Аналіз випадків хірургічної резекції показав, що 12% випадків КРР вже мали III або IV стадію на момент хірургічного втручання серед тих пацієнтів, яким проводили контрольну колоноскопію протягом двох років [33]. Необхідно визначити оптимальну частоту проведення контрольної колоноскопії, яка б враховувала і ризик розвитку КРР, і швидкість його прогресування.

***Коментар робочої групи:** пацієнтам з ПСХ слід щорічно проводити контрольну колоноскопію відповідно до рекомендацій ЕССО та з урахуванням небезпечної екологічної та радіологічної ситуації в Україні.*

**КП 14. Який метод біопсії рекомендується для контрольних спостережень щодо КРР, асоційованого з ВК?**

#### **Рекомендація**

- Рекомендується прицільна біопсія для контрольних спостережень щодо КРР (після виконання хромоендоскопії), асоційованого з ВК [Сильна рекомендація, докази помірної якості]

#### **Коментарі**

РКД продемонструвало, що прицільна біопсія порівнянна з рандомною біопсією з точки зору частоти виявлення неоплазій при контрольних спостереженнях щодо онкозахворювань, асоційованих з ВК [344]. Таким чином, прицільна біопсія рекомендована пацієнтам із неактивним перебігом захворювання, як тим, що були включені до вищезгаданого РКД. З іншого боку, існують випадки невидимих диспластичних уражень, які можна виявити лише за допомогою неприцільної біопсії [33, 345]. Обсерваційне дослідження, де вивчались 1000 довільно відібраних випадків ВК і ХК, показало, що неприцільна біопсія збільшила частоту виявлення дисплазії на 15% [345]. У ньому зазначено, що неприцільна біопсія показана пацієнтам з наявним симптомом «свинцевої труби», ПСХ та дисплазією в минулому. Рандомна біопсія передбачає забір чотирьох зразків через кожні 10 см, однак вона займає багато часу і не практична в клінічних умовах. Аналізи хірургічно резектованих зразків в Японії показали, що пряма і сигмовидна кишки є осередками КРР, асоційованого з ВК [33]. Тому дуже важливо ретельно спостерігати за цими осередками та, окрім виконання прицільної біопсії, проводити біопсію ділянок з ледь помітними змінами, такими як червонуваті (або бліді) ураження та ділянок зі змінами поверхневого малюнка.

Метааналіз показав перевагу хромоендоскопії над ендоскопією у білому світлі при контрольних спостереженнях щодо КРР, асоційованого з ВК [346]. РКД самі по собі демонструють, що, хоча існують переваги хромоендоскопії над ендоскопією у білому світлі в умовах невисокої роздільної здатності зображень (нижча за HD якість зображення), це не було очевидним в умовах ендоскопії в HD-якості. У різних РКД зазначалися різні концентрації метиленового синього або індигокарміну. Що стосується вузькосмугової візуалізації (ВСВ), хоча метааналіз заперечує наявність переваги ВСВ над хромоендоскопією [347], нещодавнє дослідження з використанням HD-ендоскопії показало порівняну частоту виявлення неоплазій при ВСВ та ендоскопії в білому світлі у пацієнтів з ВК [348]. Для підвищення частоти виявлення новоутворень, в реальних умовах життєво важливо поєднувати усі доступні методи у кожному закладі.

### **ПМД 13. Як проводиться контрольне спостереження щодо раку при ХК?**

#### **Твердження**

- Пацієнтам з ХК рекомендується проводити контрольне спостереження щодо раку. Однак конкретні методи залишаються неясними.

#### **Коментарі**

Європейські настанови рекомендують проводити контрольну колоноскопію пацієнтам з ХК, оскільки частота виникнення КРР у них значно вища, ніж у загальній популяції [349-352]. Ми провели систематичний огляд, результати якого також підтвердили, що стандартизовані показники захворюваності на рак товстої і тонкої кишки значно вищі у зв'язку з ХК, хоча



частота аноректального раку виявилася значно вищою, ніж частота раку товстої або тонкої кишки у країнах Азії [353]. Саме тому ми не змогли зробити висновок щодо корисності проведення контрольної колоноскопії при ХК або надати рекомендації щодо неї. Хоча ефективність її не була доведена, щорічне обстеження під анестезією, а також МРТ та обстеження у лікаря-хірурга що спеціалізується на ЗЗК рекомендовані пацієнтам в Японії та рекомендуються японськими настановами щодо лікування важковиліковних захворювань, затверджених Міністерством охорони здоров'я, праці та добробуту Японії.

#### **ПМД 14. Чи рекомендується проводити ендоскопічне лікування раку/дисплазії, асоційованих з колітом, у пацієнтів із ЗЗК?**

##### **Твердження**

- Ми не можемо надати рекомендацій щодо ендоскопічного лікування раку/дисплазії, асоційованих з колітом.

##### **Коментарі**

Ендоскопічне лікування рекомендується проводити лише пацієнтам з поліпозними диспластичними ураженнями з чітко видимою межею, у той час, як ретельні повторні контрольні колоноскопичні обстеження також можуть бути умовно рекомендованими [354]. Однак довгострокові фактори безпеки, включаючи рецидиви, смертність і захворюваність, що пов'язані з ендоскопічним лікуванням, поки недостатньо вивчені. До того ж характеристики метакронного або синхронного раку, асоційованого з колітом, також недостатньо з'ясовані.

*Коментар робочої групи: технічно виконання слизово-підслизової дисекції ураженої ділянки слизової оболонки кишки після виконання ендоскопічного ультрасонографічного дослідження з метою визначення інвазивності ділянки дисплазії і, навіть раку *in situ*, є цілком можливим. Однак, при післяопераційному дослідженні макропрепарату видаленої товстої кишки хворих на ВК або ураженого сегменту любого відділу кишечника – у хворих на ХК в 52-65% випадках виявляються не діагностовані до операції дисплазія тяжкого ступеню і, навіть, КРР.*

*Крім того, робоча група вважає, що наразі ми не можемо рекомендувати ендоскопічне лікування раку/дисплазії, асоційованих з колітом.*

#### **ПМД 15. Чи ефективні анти-ФНП-а засоби при паучиті?**

##### **Твердження**

- Є обмежені докази ефективності анти-ФНП-а засобів при паучиті.

##### **Коментарі**

До препаратів першої лінії для лікування паучиту належать ципрофлоксацин і метронідазол. Лікування другої лінії для пацієнтів з



антибіотик-резистентним або залежним від антибіотиків паучитом не розроблено. У реальних умовах препарати, ефективні при ВК, для лікування паучиту застосовуються емпірично. В одному РКД вивчалась ефективність анти-ФНП- $\alpha$  препаратів, порівнюючи для цього АДА та плацебо [355]. У це РКД не вдалося залучити 24 попередньо запланованих пацієнтів з паучитом, які виявляли резистентність до антибіотиків  $> 4$  тижнів, і було включено лише 13 пацієнтів. Таким чином, дослідження було мало потужним, щоб показати ефективність АДА у випадку антибіотик-резистентного паучиту. Метааналітичне дослідження [356] об'єднало ретроспективні обсерваційні дослідження з використання анти-ФНП- $\alpha$  засобів, серед яких в основному одномоментні дослідження, що склалися з декількох випадків. У цьому метааналізі короткострокові (протягом  $\sim 8$  тижнів) клінічні відповіді для інфліксимабу та адаліумабу становили 56% (95% ДІ 36–75%) та 38% (95% ДІ 8–72%) відповідно, тоді як довгострокові (протягом  $\sim 12$  місяців) відповіді інфліксимабу та адаліумабу становили 59% (95% ДІ 45–72%) і 30% (95% ДІ 15–46%) відповідно. Це дослідження також показало, що пацієнти з ХК кишкового резервуару мали вищий рівень відповіді на анти-ФНП- $\alpha$  засоби. Хоча анти-ФНП- $\alpha$  засоби здаються корисними при антибіотикозалежному або резистентному паучиті на основі результатів кількох обсерваційних досліджень, але подальші дослідження з контрольними групами є доцільними.

### **Особливі ситуації**

#### **БП 37. Як працювати з літніми пацієнтами із ЗЗК?**

##### **Твердження**

- Лікування пацієнтів похилого віку з ВЗК суттєво не відрізняється від лікування пацієнтів середнього віку. Однак, важливо визначити відповідну операцію та терміни у тяжких випадках, пам'ятаючи, що затримка з діагностикою та хірургічним втручанням може мати прогностичний вплив.
- У рефрактерних випадках, де спостерігається резистентність до імуносупресивної терапії, необхідно якомога швидше звернутися до фахівця.

Ці твердження та додаткова інформація були зроблені з посиланням на [16,336,337,357-359].

##### **Додаткова інформація**

Не існує чіткого визначення поняття «літніх пацієнтів з ВК», але для зручності їх часто відносять до категорій «старше 60 років» або «старше 65 років». Частота хірургічних втручань у літніх пацієнтів з ВК залишається такою ж, як і у інших пацієнтів з ВК. Проте повідомлялося, що частота хірургічних втручань при ВК, що проводиться у літніх пацієнтів, вища, ніж у випадку ВК, що проводяться у більш ранньому віці [359]. Тому необхідно чітко розрізняти ВК, що виникає в похилому віці з короткою тривалістю захворювання, та ВК, що виникає в молодому віці з тривалим перебігом хвороби (віковий ВК).

### **БП 38. Як ви працюєте з пацієнтками з ЗЗК під час вагітності та періоду лактації?**

#### **Твердження**

- Пацієнти та їх лікарі повинні обговорювати та обирати лікування для пацієнток з ЗЗК під час вагітності та періоду лактації, беручи до уваги переваги та шкоду лікування в кожному конкретному випадку.
- У багатьох випадках користь від лікування переважає шкоду від медикаментів, тому лікування слід продовжувати під час вагітності.

Ці твердження та додаткова інформація були зроблені з посиланням на [\[360-376\]](#).

#### **Додаткова інформація**

Хоча АЗА, циклоспорин і такролімус протипоказані для застосування вагітним жінкам у інструкціях щодо застосування лікарських засобів у Японії, клінічно значущої тератогенності або токсичності для плода не спостерігалось. Таким чином, три вищезазначені препарати, разом з колхіцином, за певних обставин можуть застосовуватися за наявності інформованої згоди навіть під час вагітності.

***Коментар робочої групи:** Лікарські засоби в Україні застосовуються відповідно до Інструкції з їх медичного застосування, затвердженій МОЗ України. Водночас, відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.*

У клінічній практиці анти-ФНП-α засоби застосовують пацієнтам із середньотяжким та тяжким перебігом ЗЗК, і часто виникає потреба у продовженні лікування. При застосуванні анти-ФНП-α засобів після 22 тижня гестації слід уникати застосування живих вакцин, таких як вакцина Баціла Кальметта-Герена (БЦЖ) (зазвичай вводиться у віці від 5 до 7 місяців) до досягнення дитиною 6-місячного віку (до зникнення введених антитіл) [\[360\]](#).

### **БП 39. Які позакишкові ускладнення спостерігаються у пацієнтів з ЗЗК?**

#### **Твердження**

- Позакишкові ускладнення, пов'язані з ЗЗК — це переважно ураження шкіри та артрит.
- Вузлова еритема та гангренозна піодермія є двома найпоширенішими ЗЗК-асоційованими ураженнями шкіри. Характерно, що

вони часто болісні і можуть бути полегшені шляхом контролю запалення кишкового тракту.

- ЗЗК-асоційовані артрити включають анкілозуючий спондиліт та периферичний артрит, вони обидва дають негативні результати на ревматоїдні фактори.

Ці твердження були зроблені з посиланням на [16,377-382].

## **КП 15. Чи необхідна профілактика тромбоемболії для госпіталізованих пацієнтів із ЗЗК?**

### **Рекомендація**

- Ми припускаємо, що тромбопрофілактика у госпіталізованих пацієнтів із ЗЗК повинна розглядатися з урахуванням підвищеного ризику кровотечі внаслідок хірургічного втручання [Слабка рекомендація, докази низької якості].

### **Коментарі**

Ризик венозного тромбозу у пацієнтів з ВК та ХК приблизно вдвічі вищий, ніж в осіб без ЗЗК [383], та особливо високий під час загострень, активної фази хронічного захворювання та періодів госпіталізації [384]. Наявність в анамнезі супутніх захворювань та прийому стероїдів також пов'язана з підвищеним ризиком тромбозу [385]. Антикоагулянтна тромбопрофілактика рекомендована госпіталізованим пацієнтам із ЗЗК без тяжких шлунково-кишкових кровотеч, особливо у випадках середнього та тяжкого ступеня хвороби [386]. Механічна профілактика (наприклад, переміжна пневматична компресія) також рекомендується у випадках ЗЗК з тяжкою кровотечею [386]. Однак необхідні подальші епідеміологічні дослідження для визначення ролі тромбопрофілактики у фізичному прогнозі та соціальних ресурсах у госпіталізованих пацієнтів із ЗЗК. Проведення тромбопрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із ЗЗК слід визначати з урахуванням інших факторів ризику (ожиріння, застосування стероїдів, абдомінальна хірургія тощо) та підвищеного ризику кровотечі з ШКТ та інших органів внаслідок хірургічного втручання [387].

### **Післямова**

Сучасні підходи до діагностики та лікування ЗЗК постійно розвиваються. Структура лікування ЗЗК кардинально змінилася разом з отриманням нових доказів і схваленням нових терапевтичних засобів. У майбутньому у щоденній клінічній практиці буде застосовуватися діагностика за допомогою штучного інтелекту. А отже, до моменту публікації наступної настанови може виникнути необхідність доповнити її щорічним оглядом та іншими статтями, що міститимуть високий рівень доказовості та нові методи лікування, які повинні бути ефективними в клінічній практиці.



## Список літератури

1. Yoshida M, Kinoshita Y, Watanabe M, et al. JSGE Clinical Practice Guidelines 2014: standards, methods, and process of developing the guidelines. *J Gastroenterol*. 2015;50:4–10.
2. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*.
3. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:465–83.
4. Japan Intractable Diseases Information Center. 2020. <https://www.nanbyou.or.jp/>. Accessed 15 Dec 2020.
5. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2019;54:1070–7.
6. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:154–63.
7. Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, et al. Pre-illness iso-flavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. *PLoS ONE*. 2014;9:e110270.
8. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–71.
9. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:171–6.
10. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contra-ceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2394–400.
11. Khalili H, Neovius M, Ekbohm A, et al. Oral contraceptive use and risk of ulcerative colitis progression: a nationwide study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1614–20.
12. Khalili H, Granath F, Smedby KE, et al. Association between long-term oral contraceptive use and risk of Crohn's disease complications in a nationwide study. *Gastroenterology*. 2016;150(1561–1567):e1.
13. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nons-teroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1949–54.
14. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:350–9.
15. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, et al. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1428–39.
16. Ministry of Health, Labour and Welfare, Grant-in-Aid for Sci-entific Research on Intractable Diseases, “Research on Intractable Inflammatory Bowel Disorders” (Suzuki Group), 2020, Diagnostic Criteria and Treatment Guidelines for Ulcer-ative Colitis and Crohn's Disease (revised version).<http://www.ibdjapan.org/>. Accessed 10 Dec 2020.
17. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–8.
18. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 1996;334:841–8.
19. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625–9.

20. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462–76.
21. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749–53.
22. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:8–15.
23. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439–44.
24. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet Lond Engl.* 1980;1:514.
25. Hommes DW, van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2004;126:1561–73.
26. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60:571–607.
27. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2008;2:1–23.
28. Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, et al. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. *J Crohns Colitis.* 2013;7:803–11.
29. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1): a longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis.* 2016;10:13–9.
30. Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut.* 2016;65:408–14.
31. Ozaki R, Kobayashi T, Okabayashi S, et al. Histological risk factors to predict clinical relapse in ulcerative colitis with endoscopically normal mucosa. *J Crohns Colitis.* 2018;12:1288–94.
32. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012;61:535–42.
33. Hata K, Anzai H, Ikeuchi H, et al. Surveillance colonoscopy for ulcerative colitis-associated colorectal cancer offers better overall survival in real-world surgically resected cases. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:483–9.
34. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:982–1018.
35. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7:556–85.
36. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:965–90.
37. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247:64–79.
38. Hollerbach S, Geissler A, Schiegl H, et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:1201–8.
39. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* 1989;30:983–9.



40. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505–12.
41. Denis M-A, Reenaers C, Fontaine F, et al. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1100–5.
42. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology.* 1987;92:181–5.
43. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;225:100–5.
44. Schmitz-Moormann P, Scha'g M. Histology of the lower intestinal tract in crohn's disease of children and adolescents: multicentric paediatric Crohn's disease study. *Pathol Res Pract.* 1990;186:479–84.
45. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, et al. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:392–8.
46. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, et al. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol.* 2007;60:1268–72.
47. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1240–8(quiz 1249).
48. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy.* 2009;41:618–37.
49. Esaki M, Matsumoto T, Ohmiya N, et al. Capsule endoscopy findings for the diagnosis of Crohn's disease: a nationwide case-control study. *J Gastroenterol.* 2019;54:249–60.
50. Choi M, Lim S, Choi M-G, et al. Effectiveness of capsule endoscopy compared with other diagnostic modalities in patients with small bowel crohn's disease: a meta-analysis. *Gut Liver.* 2017;11:62–72.
51. Gonza'lez-Sua' rez B, Rodriguez S, Ricart E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance enterography for the assessment of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:775–80.
52. Go'lder SK, Schreyer AG, Endlicher E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21:97–104.
53. Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, et al. Capsule endoscopy, magnetic resonance enterography, and small bowel ultrasound for evaluation of postoperative recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;24:93–100.
54. Kopylov U, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1155–64.
55. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, et al. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.*
56. Morita E, Murano M, Kojima Y. Role of capsule endoscopy in the management of patients with Crohn's disease. *Stomach Intest.* 2010;45:1689–95.
57. Yao T, Matsui T, Hiwatashi N. Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:S85-93.
58. Hisabe T, Hirai F, Matsui T, et al. Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 2014;49:93–9.
59. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:7–27.

60. Pane's J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharma-col Ther.* 2011;34:125–45.
61. Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:255–66.
62. Giles E, Barclay AR, Chippington S, et al. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:1121–31.
63. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol-ogy.* 2014;147:334-342.e3.
64. Ministry of Health, Labour and Welfare, Grant-in-Aid for Sci-entific Research on Intractable Diseases, "Research on Intractable Inflammatory Bowel Disorders" (Suzuki Group), 2017, Diagnostic Criteria and Treatment Guidelines for Ulcer-ative Colitis and Crohn's Disease (revised version).[http://www. ibdjapan.org/](http://www.ibdjapan.org/). Accessed 11 Dec 2017.
65. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: Initial diag-nosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13:144–64.
66. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis.* 2019;13:273–84.
67. Church PC, Turner D, Feldman BM, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:153–66.
68. Rimola J, Orda's I, Rodriguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1759–68.
69. Orda's I, Rimola J, Rodri'guez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146:374-382.e1.
70. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Correlation of the endoscopic and magnetic resonance scoring systems in the deep small intestine in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1832–8.
71. Kitazume Y, Fujioka T, Takenaka K, et al. Crohn disease: a 5-point MR enterocolonography classification using entero-scopic findings. *Am J Roentgenol.* 2019;212:67–76.
72. Orda's I, Rimola J, Alfaro I, et al. Development and Validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of activity for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;157(432–439):e1.
73. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:198–203.
74. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Utility of magnetic resonance enterography for small bowel endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:283–94.
75. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:481–517.
76. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV, et al. Consensus recommendations for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;154:1172–94.
77. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(1817–1826):e2.



78. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123:450–60.
79. Rhee PF van, Vijver EV de, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Br Med J Publ Group*. 2010;341:c3369.
80. Takashima S, Kato J, Hiraoka S, et al. Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. Fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:873–80.
81. Naganuma M, Kobayashi T, Nasuno M, et al. Significance of conducting 2 types of fecal tests in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1102–1111):e5.
82. Dai C, Jiang M, Sun M-J, et al. Fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:990–7.
83. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:802–19.
84. Hiraoka S, Kato J, Nakarai A, et al. Consecutive measurements by faecal immunochemical test in quiescent ulcerative colitis patients can detect clinical relapse. *J Crohns Colitis*. 2016;10:687–94.
85. Laharie D, Filippi J, Roblin X, et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:998–1004.
86. Bryant RV, Winer S, Travis SPL, et al. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is “complete” remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1582–97.
87. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–38.
88. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, et al. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:317–33.
89. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1245–1255):e8.
90. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:685–90.
91. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601–16.
92. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004118.
93. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543.
94. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD000544.
95. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2478–85.
96. D’Haens G, Hommes D, Engels L, et al. Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1087–97.

97. Lim W-C, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD008870.

98. Hanauer SB, Stroëmberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:379–88.

99. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, et al. Comparative effectiveness of mesalamine, sulfasalazine, corticosteroids, and budesonide for the induction of remission in Crohn's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:461–72.

100. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD003715.

101. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD008414.

102. Ogata H, Yokoyama T, Mizushima S, et al. Comparison of efficacy of once daily multimatrix mesalazine 2.4 g/day and 4.8 g/day with other 5-aminosalicylic acid preparation in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res.* 2018;16:255–66.

103. Ogata H, Aoyama N, Mizushima S, et al. Comparison of efficacy of multimatrix mesalazine 4.8 g/day once-daily with other high-dose mesalazine in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res.* 2017;15:368–79.

104. Saito D, Hayashida M, Sato T, et al. Evaluation of the drug-induced lymphocyte stimulation test for diagnosing mesalazine allergy. *Intest Res.* 2018;16:273–81.

105. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:742–53.

106. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005;54:960–5.

107. Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:167–76 (author reply 177).

108. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1867–71.

109. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD004115.

110. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation—a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:264–73.

111. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:769–84.

112. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1111–9.

113. Pica R, Cassieri C, Cocco A, et al. A randomized trial comparing 4.8 vs. 2.4 g/day of oral mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2015;47:933–7.

114. Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN, et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:1025–30.

115. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2710–9.

116. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53(Suppl 5):V1-16.
117. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345–53.
118. O'Connor A, Packey CD, Akbari M, et al. Mesalamine, but not sulfasalazine, reduces the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: an agent-specific systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2562–9.
119. Zhao L-N, Li J-Y, Yu T, et al. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e94208.
120. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1298–304.
121. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1179–92.
122. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol*
123. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr Edinb Scotl*.
124. Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, et al. Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2004;23:161–70.
125. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Data-base Syst Rev*. 2007;1:CD000542.
126. Okada M, Yao T, Yamamoto T, et al. Controlled trial comparing an elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 1990;37:72–80.
127. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, et al. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:267–72.
128. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, et al. Effectiveness of an half elemental diet as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*.
129. Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2000;32:769–74.
130. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD005984.
131. Matsui T, Ueki M, Yamada M, et al. Indications and options of nutritional treatment for Crohn's disease. A comparison of elemental and polymeric diets. *J Gastroenterol*. 1995;30(Suppl 8):95–7.
132. Hisamatsu T, Kunisaki R, Nakamura S, et al. Effect of elemental diet combined with infliximab dose escalation in patients with Crohn's disease with loss of response to infliximab: CERISIER trial. *Intest Res*. 2018;16:494–8.
133. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;135:400–9.
134. Zhu M, Xu X, Nie F, et al. The efficacy and safety of selective leukocytapheresis in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26:999–1007.
135. Yoshino T, Nakase H, Minami N, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2014;46:219–26.
136. Sigurbjörnsson FT, Bjarnason I. Leukocytapheresis for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:509–16.

137. Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, et al. An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2990–5.
138. Naganuma M, Yokoyama Y, Motoya S, et al. Efficacy of apheresis as maintenance therapy for patients with ulcerative colitis in an open-label prospective multicenter randomised controlled trial. *J Gastroenterol.* 2020;55:390–400.
139. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol.* 2004;39:1158–64.
140. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, et al. An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:163.
141. Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamokozuru K, et al. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, Sham-Controlled Clinical Trial. *Gut Liver.* 2012;6:427–33.
142. Tate D, Cairnes V, Valori R, et al. First successful use of leukocyte apheresis as maintenance therapy for Crohn's disease in the United Kingdom. *J Clin Apheresis.* 2014;29:181–2.
143. Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohns Colitis.* 2014;8:981–91.
144. Sands BE, Katz S, Wolf DC, et al. A randomised, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. *Gut.* 2013;62:1288–94.
145. Sacco R, Romano A, Mazzoni A, et al. Granulocytapheresis in steroid-dependent and steroid-resistant patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e692–697.
146. Treatment Guidelines of Hepatitis B, edited by the Japanese Society of Hepatology, 2017. <https://www.jsh.or.jp/medical/>. Accessed 21 Dec 2017.
147. Tokuda H, Harigai M, Kameda H, et al. Consensus statements for medical practice: biological agents and lung disease. *Respir Investig.* 2017;55:229–51.
148. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:590–9(quiz 600).
149. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008:CD006792.
150. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2003;CD000301.
151. Powell-Tuck J, Bown RL, Chambers TJ, et al. A controlled trial of alternate day prednisolone as a maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Digestion.* 1981;22:263–70.
152. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3:CD000296.
153. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2009;1:CD002913.
154. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, et al. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet.* 1965;1:188–9.
155. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology.*



156. Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y, et al. Twice-daily budesonide 2-mg foam induces complete mucosal healing in patients with distal ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:828–36.
157. Naganuma M, Aoyama N, Tada T, et al. Complete mucosal healing of distal lesions induced by twice-daily budesonide 2-mg foam promoted clinical remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with distal active inflammation: double-blind, randomized study. *J Gastroenterol*. 2018;53:494–506.
158. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD000296.
159. Gomollo'n F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.
160. Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA, et al. Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1983;24:182–6.
161. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847–69.
162. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:630–42.
163. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD000478.
164. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD000067.
165. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, et al. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:23–34.
166. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2089–96.
167. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD000545.
168. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121–5.
169. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617–25.
170. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145(1007–1015):e3.
171. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014;8:31–44.
172. Fukata N, Okazaki K, Omiya M, et al. Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2014;49:1299–306.
173. Gisbert JP, Gomollo'n F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1783–800.
174. Yang S-K, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet*. 2014;46:1017–20.

175. Yang JJ, Landier W, Yang W, et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33:1235–42.
176. Kakuta Y, Naito T, Onodera M, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenom J*. 2016;16:280–5.
177. Kubota T, Nishida A, Takeuchi K, et al. Frequency distribution of thiopurine S-methyltransferase activity in red blood cells of a healthy Japanese population. *Ther Drug Monit*. 2004;26:319–21.
178. McLeod HL, Lin JS, Scott EP, et al. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;55:15–20.
179. Lowenthal A, Meyerstein N, Ben-Zvi Z. Thiopurine methyltransferase activity in the Jewish population of Israel. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:43–6.
180. Wilson A, Jansen LE, Rose RV, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:615–20.
181. Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol*. 2018;53:1065–78.
182. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127:723–9.
183. Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:CD010233.
184. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut*. 2010;59:752–9.
185. Park S-K, Ye BD, Lee C, et al. Risk and clinical characteristics of lymphoma in Korean patients with inflammatory bowel diseases: a multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:e11-16.
186. Kobayashi T, Uda A, Udagawa E, et al. Lack of increased risk of lymphoma by thiopurines or biologics in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a large-scale administrative data-base analysis. *J Crohns Colitis*. 2020;14:617–23.
187. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025–31.
188. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD004277.
189. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909–15.
190. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD007216.
191. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:1255–62.
192. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:589–97.
193. Tamaki H, Nakase H, Matsuura M, et al. The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2008;43:774–9.

194. Fukuda A, Nakase H, Seno H, et al. Refractory enterovesical and duodenocolic fistulas in Crohn's disease successfully managed with tacrolimus. *J Gastroenterol.* 2005;40:433–5.
195. Iida T, Nojima M, Nakase H. Therapeutic efficacy and adverse events of tacrolimus in patients with Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2945–54.
196. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:644–59 ((quiz 660)).
197. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:257–65.e1–3.
198. Ma C, Huang V, Fedorak DK, et al. Outpatient ulcerative colitis primary anti-TNF responders receiving adalimumab or infliximab maintenance therapy have similar rates of secondary loss of response. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:675–82.
199. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829–38.
200. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–95.
201. Gece KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014;63:1381–92.
202. Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology.* 2012;142:63–70.e5(quiz e31).
203. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis.* 2016;10:1259–66.
204. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1986–92.
205. Ryu HH, Lee EY, Shin K, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF agents: a retrospective analysis of 49 cases. *Clin Rheumatol.* 2012;31:931–6.
206. Cleyne I, Van Moerkercke W, Billiet T, et al. Characteristics of skin lesions associated with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory Bowel disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;164:10–22.
207. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:621–30.
208. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT TM Registry. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:212–23.
209. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:874–81.
210. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(36–41):e1.
211. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2304–16.

212. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019;393:1699–707.

213. Pouillon L, Danese S, Hart A, et al. Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1181–7.

214. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of anti-tumour necrosis factor atherapy in inflammatory bowel disease. *World J Gas-troenterol*. 2015;21:4773–8.

215. Fiorino G, Cortes PN, Ellul P, et al. Discontinuation of inflix-imab in patients with ulcerative colitis is associated with increased risk of relapse: a multinational retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1426-1432.e1.

216. Baert F, Drobne D, Gils A, et al. Early trough levels and anti-bodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1474–81.e2(quiz e91).

217. Casanova MJ, Chaparro M, Garcí'a-Sa'nchez V, et al. Evolution after anti-TNF discontinuation in patients with inflammatory Bowel disease: a multicenter long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:120–31.

218. Molander P, Fa`rkkila ` M, Salminen K, et al. Outcome after discontinuation of TNFa-blocking therapy in patients with inflammatory bowel disease in deep remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1021–8.

219. Watanabe K, Matsumoto T, Hisamatsu T, et al. Clinical and pharmacokinetic factors associated with adalimumab-induced mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:542-49.e1.

220. Qiu Y, Mao R, Chen B-L, et al. Effects of combination therapy with immunomodulators on trough levels and antibodies against tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2017;15(1359–1372):e6.

221. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(392–400):e3.

222. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-106.

223. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413.

224. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and colitis organisation topical review on IBD in the elderly. *J Crohns Colitis*. 2017;11:263–73.

225. Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, et al. Does anti-tumor necrosis factor alpha prevent the recurrence of Crohn's disease? Sys-tematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020.<https://doi.org/10.1111/jgh.15288>.

226. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, et al. Effectiveness and safety of immunomodulators with anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1293–1301.e5(quiz e70, e72).

227. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflamma-tory Bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018;155:337-46.e10.

228. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, et al. Systematic review and meta-analysis: adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators for induction and maintenance of remission and response in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1316–27.

229. D'Haens G, Reinisch W, Colombel J-F, et al. Five-year safety data from ENCORE, a European observational safety registry for adults with Crohn's disease treated with infliximab [Remi-cade



---

] or conventional therapy. *J Crohns Colitis*. 2017;11:680–9.

230. Colombel J-F, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Long-term safety of adalimumab in clinical trials in adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:219–28.

231. D'Haens G, Reinisch W, Panaccione R, et al. Lymphoma risk and overall safety profile of adalimumab in patients with Crohn's disease with up to 6 years of follow-up in the pyramid registry. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:872–82.

232. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnicki A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory Bowel disease. *JAMA*. 2017;318:1679–86.

233. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A Pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab-and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory Bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1051–63.

234. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2146–53.

235. Hanauer SB, Sandborn WJ, Lichtenstein GR. Evolving considerations for thiopurine therapy for inflammatory bowel diseases—a clinical practice update: commentary. *Gastroenterology*. 2019;156:36–42.

236. Gisbert JP, Martín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:391–405.

237. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:910–23.

238. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, et al. Efficacy of medical therapies for fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1879–92.

239. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135–49.

240. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876–85.

241. Kobayashi T, Hishida A, Tanaka H, et al. Real-world experience of anti-tumor necrosis factor therapy for internal fistulas in Crohn's disease: a retrospective multicenter cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:2245–51.

242. Belaiche J, Louis E. Severe lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: successful control with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3210–1.

243. Aniwat S, Eakpongpaitsit S, Imraporn B, et al. Infliximab stopped severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2730–4.

244. Kim K-J, Han BJ, Yang S-K, et al. Risk factors and outcome of acute severe lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2012;44:723–8.

245. Homan WP, Tang CK, Thorbjarnarson B. Acute massive hemorrhage from intestinal Crohn disease. Report of seven cases and review of the literature. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1976;111:901–5.

246. Alla VMB, Ojili V, Gorthi J, et al. Revisiting the past: intra-arterial vasopressin for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:479–82.

247. Kim E, Kang Y, Lee MJ, et al. Life-threatening lower gastrointestinal hemorrhage in pediatric Crohn's disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16:53–60.

248. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg*. 1991;213:207–11.

249. Belaiche J, Louis E, D'Haens G, et al. Acute lower gastroin-testinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 34 patients. Belgian IBD Research Group. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2177–81.
250. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946–60.
251. Hibi T, Imai Y, Murata Y, et al. Efficacy and safety of ustek-inumab in Japanese patients with moderately to severely active Crohn's disease: a subpopulation analysis of phase 3 induction and maintenance studies. *Intest Res.* 2017;15:475–86.
252. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519–28.
253. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD0007572.
254. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refrac-tory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1232–43.
255. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, et al. Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory Bowel disease center. *J Pediatr Gas-troenterol Nutr.* 2019;69:61–7.
256. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2020;14:33–45.
257. Greenup A-J, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:1354–9.
258. Khorrani S, Ginard D, Mari'n-Jime'nez I, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish Expe-rience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1662–9.
259. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:242–50.e1–2.
260. Yoshihara T, Shinzaki S, Amano T, et al. Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gas-troenterol Hepatol.* 2021 (Online ahead of print)
261. Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G, et al. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:809–21.
262. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterol-ogy.* 2009;136:441–450.e1(quiz 716).
263. Zhao Y, Ma T, Chen Y-F, et al. Biologics for the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39:637–49.
264. Sands B, Gasink C, Jacobstein D, et al. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2017;152:S185.
265. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:588–95.
266. Venturin C, Nancey S, Danion P, et al. Fetal death in utero and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: case-report and review of the literature. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:80.
267. Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2010;89:351–63.

268. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, et al. Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks of gestation. *J Crohns Colitis*. 2018;12:376–8.
269. Klenske E, Osaba L, Nagore D, et al. Drug levels in the maternal serum, cord blood and breast milk of a ustekinumab-treated patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13:267–9.
270. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med*. 2013;369:699–710.
271. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS ONE*. 2019;14:e0212989.
272. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1151–9.
273. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(229–239):e5.
274. Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:400–11.
275. Engel T, Ungar B, Yung DE, et al. Vedolizumab in IBD—lessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12:245–57.
276. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53:1048–64.
277. Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1345–54.
278. Kopylov U, Verstockt B, Biedermann L, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naïve patients with inflammatory bowel disease—a multicenter retrospective European study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2442–51.
279. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:162–75.
280. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1215–26.
281. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
282. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618–627.e3.
283. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:97–106.
284. Watanabe K, Motoya S, Ogata H, et al. Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial with exploratory analyses. *J Gastroenterol*. 2020;55:291–306.
285. Vermeire S, Loftus EV, Colombel J-F, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:412–24.
286. Danese S, Sandborn WJ, Colombel J-F, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;157:1007–1018.e7.
287. Loewenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab induces endoscopic and histologic remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;157(997–1006):e6.

288. Feagan BG, Schreiber S, Wolf DC, et al. Sustained clinical remission with vedolizumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1028–35.
289. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2879–85.
290. Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory Bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1593–1601):e2.
291. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:310–21.
292. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:1090–102.
293. Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn’s disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1147–55.
294. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut.* 2017;66:839–51.
295. Cohen RD, Bhayat F, Blake A, et al. The safety profile of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn’s disease: 4 years of global post-marketing data. *J Crohns Colitis.* 2020;14:192–204.
296. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:3–15.
297. Feagan BG, Bhayat F, Khalid M, et al. Respiratory tract infections in patients with inflammatory bowel disease: safety analyses from vedolizumab clinical trials. *J Crohns Colitis.* 2018;12:905–19.
298. Card T, Ungaro R, Bhayat F, et al. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:149–57.
299. Law CCY, Narula A, Lightner AL, et al. Systematic review and meta-analysis: preoperative vedolizumab treatment and postoperative complications in patients with inflammatory Bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12:538–45.
300. Yung DE, Horesh N, Lightner AL, et al. Systematic review and meta-analysis: vedolizumab and postoperative complications in inflammatory Bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2327–38.
301. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:941–50.
302. Moens A, van Hove K, Humblet E, et al. Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis.* 2019;13:12–8.
303. Bar-Gil Shitrit A, Ben Yaacov A, Livovsky DM, et al. Exposure to vedolizumab in IBD pregnant women appears of low risk for mother and neonate: a first prospective comparison study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1172–5.
304. Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut.* 2015;64:77–83.
305. Hedin C, Halfvarson J. Should we use vedolizumab as mono or combo therapy in ulcerative colitis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;32–33:27–34.
306. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, et al. Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter cohort of patients with inflammatory Bowel disease treated with vedolizumab. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1590–6.



307. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:188–202.
308. Meserve J, Aniwaniwan S, Koliiani-Pace JL, et al. Retrospective analysis of safety of vedolizumab in patients with inflammatory Bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1533-1540.e2.
309. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723–36.
310. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:139–47.
311. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2258–65.
312. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019;58:i34-42.
313. Sandborn WJ, Pane's J, D'Haens GR, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1541–50.
314. Sandborn WJ, Pane's J, Sands BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:1068–76.
315. Research C for DE and. FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>. Accessed 12 Dec 2020.
316. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:2179-2191.e6.
317. Hirai F, Andoh A, Ueno F, et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: a nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis.* 2018;12:394–401.
318. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:133–42.
319. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, et al. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc.* 2016;30:5434–43.
320. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:1137–48.
321. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1457–64.
322. Bettenworth D, Mücke MM, Lopez R, et al. Efficacy of endoscopic dilation of gastroduodenal Crohn's disease strictures: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2514–2522):e8.
323. Singh A, Agrawal N, Kurada S, et al. Efficacy, safety, and long-term outcome of serial endoscopic balloon dilation for upper gastrointestinal Crohn's disease-associated strictures—a cohort study. *J Crohns Colitis.* 2017;11:1044–51.
324. Heikens JT, de Vries J, van Laarhoven CJHM. Quality of life, health-related quality of life and health status in patients having for ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2012;14:536–44.

325. da Luz MA, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2010;97:65–9.
326. Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, et al. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg Chic Ill* 1998. 1960;133:826–32.
327. Tillinger W, Mittermaier C, Lochs H, et al. Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: influence of surgical operation—a prospective trial. *Dig Dis Sci*. 1999;44:932–8.
328. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg*. 2013;257:679–85.
329. de Silva S, Ma C, Proulx M-C, et al. Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:972–80.
330. Tan JJY, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:576–85.
331. Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, et al. A comparison of adverse events and functional outcomes after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1293–306.
332. Foulon A, Dupas J-L, Sabbagh C, et al. Defining the most appropriate delivery mode in women with inflammatory Bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:712–20.
333. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's
334. Higashi D, Futami K, Egawa Y, et al. Prevention and counter-measures for suture failure in patient with Crohn's disease. *J Jpn Soc Coloproctol*. 2009;62:818–22.
335. Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, et al. Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: a multicenter study. *J Gastroenterol*. 2014;49:231–8.
336. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, et al. Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients. *Surg Today*. 2014;44:39–43.
337. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:459–77.
338. Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1128–38.
339. Bye WA, Ma C, Nguyen TM, et al. Strategies for detecting colorectal cancer in patients with inflammatory Bowel disease: a cochrane systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1801–9.
340. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649–70.
341. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57:1246–51.
342. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1088–95.
343. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:322-329.e1.
344. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2016;151:1122–30.

345. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut*. 2018;67:616–24.
346. Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:186-195.e1.
347. Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, et al. Comparison of endoscopic dysplasia detection techniques in patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2518–26.
348. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut*. 2018;67:1087–94.
349. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory Bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1385–94.
350. Eaden JA, Mayberry JF, British Society for Gastroenterology, et al. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2002;51(Suppl 5):V10–2.
351. Itzkowitz SH, Present DH, Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:314–21.
352. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, et al. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD000279.
353. Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:329–36.
354. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dys-plasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:639-51.e28.
355. Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, et al. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:188–93.
356. Huguet M, Pereira B, Goutte M, et al. Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:261–8.
357. Fujimoto T, Kato J, Nasu J, et al. Change of clinical characteristics of ulcerative colitis in Japan: analysis of 844 hospital-based patients from 1981 to 2000. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:229–35.
358. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:30–5.
359. Higashiyama M, Sugita A, Koganei K, et al. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2019;54:571–86.
360. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:107–24.
361. Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:1575–80.
362. O'Mora'in C, Smethurst P, Dore ' CJ, et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut*. 1984;25:1078–84.

363. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:724–34.
364. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:795–801.
365. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: a multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis.* 2011;5:317–23.
366. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:116–27.
367. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:847–53.
368. Sato A, Naganuma M, Asakura K, et al. Conception outcomes and opinions about pregnancy for men with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:183–8.
369. Ujihara M, Ando T, Ishiguro K, et al. Importance of appropriate pharmaceutical management in pregnant women with ulcerative colitis. *BMC Res Notes.* 2013;6:210.
370. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
371. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:15–22.
372. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1426–38.
373. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med.* 2000;343:118–26.
374. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:603–5.
375. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology.* 2016;55:1693–7.
376. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150(734–757):e1.
377. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:110–9.
378. Orchard TR. Chapter 43, Extraintestinal manifestations; skin joints and mucocutaneous manifestations. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory Bowel disease.* Philadelphia: Elsevier; 2003. p. 669–97.
379. Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998–2009. *J Crohns Colitis.* 2011;5:148–51.
380. Ali M, Duerksen DR. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:296–8.
381. Iida T, Hida T, Matsuura M, et al. Current clinical issue of skin lesions in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2019;12:501–10.
382. Orchard TR. Management of arthritis in patients with inflammatory Bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;8:327–9.



383. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:953–62.

384. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375:657–63.

385. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Thrombo-prophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1905–10.

386. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus state-ments on the risk, prevention, and treatment of venous throm-boembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2014;146(835–848):e6.

387. Ra G, Thanabalan R, Ratneswaran S, et al. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e479–85.